

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B1)

(11) 特許番号

特許第3551971号

(P3551971)

(45) 発行日 平成16年8月11日(2004.8.11)

(24) 登録日 平成16年5月14日(2004.5.14)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

F 1

B O 1 D 71/68

B O 1 D 71/68

B O 1 D 69/08

B O 1 D 69/08

B O 1 D 71/44

B O 1 D 71/44

// A 6 1 M 1/18

A 6 1 M 1/18 5 0 0

請求項の数 9 (全 25 頁)

(21) 出願番号 特願2003-396408 (P2003-396408)

(22) 出願日 平成15年11月26日(2003.11.26)

審査請求日 平成16年1月26日(2004.1.26)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 000003160

東洋紡績株式会社

大阪府大阪市北区堂島浜2丁目2番8号

(74) 代理人 100123423

弁理士 柳澤 紀世雄

(72) 発明者 馬淵 公洋

滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡

績株式会社 総合研究所内

(72) 発明者 玉村 憲幸

大阪府大阪市北区堂島浜2丁目2番8号

東洋紡績株式会社 本社内

(72) 発明者 櫻井 秀彦

滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡

績株式会社 総合研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ポリスルホン系選択透過性中空糸膜

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ポリスルホン系樹脂および親水性高分子を主成分としてなるポリスルホン系中空糸膜において、

(イ) ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側表面の最表層の親水性高分子の存在量を該血液接触側表面の表面近傍層の親水性高分子の存在量に対して1.1倍以上とする。

(ロ) ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側と反対表面の最表層の親水性高分子の存在量を、血液接触側表面の最表層の親水性高分子の存在量の存在量に対して、1.1倍以上とする。

という、各層に対しても親水性高分子の存在量の割合に較差を設けたことを特徴とするポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【請求項 2】

ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側表面の最表層とは血液接触表面より深さが10nmまでのものを対象とし、表面近傍層とは血液接触表面より深さが1000~1500nm(1~1.5μm)までのものを対象とすることを特徴とする請求項1に記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【請求項 3】

ポリスルホン系中空糸膜における親水性高分子の存在量が血液接触側表面の最表層部分で20~40質量%、表面近傍層部分で5~20質量%、および血液接触側と反対表面の

最表層部分で25～50質量%であることを特徴とする請求項1～2のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【請求項4】

ポリスルホン系樹脂99～80質量%および親水性高分子1～20質量%を主成分とすることを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【請求項5】

親水性高分子がポリビニルピロリドンであることを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【請求項6】

親水性高分子の中空糸膜よりの溶出量が10ppm以下であることを特徴とする請求項1～5のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【請求項7】

中空糸膜外表面の開孔率が8%以上25%未満であることを特徴とする請求項1～6のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【請求項8】

前記親水性高分子は架橋され水に不溶化していることを特徴とする請求項1～7のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【請求項9】

血液浄化器用に用いることを特徴とする請求項1～8のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、安全性や性能の安定性が高く、かつモジュール組み立て性に優れ、特に血液浄化器用に適したポリスルホン系選択透過性中空糸膜、その血液浄化器としての用法およびその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

腎不全治療などにおける血液浄化療法では、血液中の尿毒素、老廃物を除去する目的で、天然素材であるセルロース、またその誘導体であるセルロースジアセテート、セルローストリアセテート、合成高分子としてはポリスルホン、ポリメチルメタクリレート、ポリアクリロニトリルなどの高分子を用いた透析膜や限外濾過膜を分離材として用いた血液透析器、血液濾過器あるいは血液透析濾過器などのモジュールが広く使用されている。特に中空糸型の膜を分離材として用いたモジュールは体外循環血液量の低減、血中の物質除去効率の高さ、さらにモジュール生産時の生産性などの利点から透析器分野での重要度が高い。

【0003】

上記した膜素材の中で透析技術の進歩に最も合致したものとして透水性能が高いポリスルホン系樹脂が注目されている。しかし、ポリスルホン単体で半透膜を作った場合は、ポリスルホン系樹脂が疎水性であるために血液との親和性に乏しく、エアロック現象を起こしてしまうため、そのまま血液処理用などに用いることはできない。

【0004】

上記した課題の解決方法として、ポリスルホン系樹脂に親水性高分子を配合し製膜し、膜に親水性を付与する方法が提案されている。例えば、ポリエチレングリコール等の多価アルコールを配合する方法が開示されている（例えば、特許文献1、2参照）。

【特許文献1】特開昭61-232860号公報

【特許文献2】特開昭58-114702号公報

【0005】

また、ポリビニルピロリドンを配合する方法が開示されている（例えば、特許文献3、

10

20

30

40

50

4 参照)。

【特許文献3】特公平5-54373号公報

【特許文献4】特公平6-75667号公報

【0006】

上記した方法により上記した課題は解決される。しかしながら、親水性高分子を配合することによる親水性化技術に於いては、血液と接触する膜内面および反対面の膜外面に存在する親水性高分子の濃度により中空糸膜の膜性能が大きく影響し、その最適化が重要となる。例えば、膜内面の親水性高分子濃度を高めることにより血液適合性を確保できるが、該表面濃度が高くなりすぎると該親水性高分子の血液への溶出量が増加し、この溶出する親水性高分子の蓄積により長期透析時の副作用や合併症が起こるので好ましくない。

10

【0007】

一方、反対面の膜外面に存在する親水性高分子の濃度が高すぎると、透析液に含まれる親水性の高いエンドトキシン（内毒系）が血液側へ浸入する可能性が高まり、発熱等の副作用を引き起こすことに繋がるとか、膜を乾燥させた時に膜外表面に存在する親水性高分子が介在し中空糸膜同士がくっつき（固着）し、モジュール組み立て性が悪化する等の新たな課題が引き起こされる。逆に、膜の外表面に存在する親水性高分子量を低くすることは、エンドトキシンの血液側への浸入を抑える点では好ましいことであるが、外表面の親水性が低くなるため、モジュール組み立て後に組み立てのために乾燥した中空糸膜束を湿潤状態に戻す際に、湿潤のために用いる生理食塩水との馴染みが低くなるので、該湿潤操作の折の空気の追い出し性であるプライミング性が低下すると言う課題の発生に繋がるので好ましくない。

20

【0008】

上記した課題解決の方策として、中空糸膜の内表面の緻密層に存在する親水性高分子の濃度を特定範囲とし、かつ内表面の上記緻密層に存在する親水性高分子の質量比率が外表面層に存在する親水性高分子の質量比率の少なくとも1.1倍以上にする方法が開示されている（特許文献5参照）。すなわち、上記技術は内表面の緻密層表面に存在する親水性高分子の質量比率を高め血液適合性を改善し、逆に外表面に存在する親水性高分子の質量比率を低くし、膜を乾燥させた時に発生する中空糸膜同士の固着の発生を抑える思想の技術である。該技術により該課題に加え、上記した課題の一つである透析液に含まれるエンドトキシン（内毒系）が血液側へ浸入する課題も改善されるが、外表面に存在する親水性高分子の質量比率が低く過ぎるために前記したもう一つの課題であるプライミング性が低下すると言う課題の発生に繋がるという問題が残されておりその改善が必要である。

30

【特許文献5】特開平6-165926号公報

【0009】

また、均一膜構造の中空糸膜であるが、赤外線吸収法で定量された表面近傍の親水性高分子の中空糸膜の内表面、外表面および膜中間部における親水性高分子の存在割合が特定化することにより、前記した課題の一つである透析液に含まれるエンドトキシン（内毒系）が血液側へ浸入する課題を改善する方法が開示されている（例えば、特許文献6参照）。該技術により上記課題の一つは改善されるが、例えば、前記技術と同様に、プライミング性が低下すると言う課題が解決されないし、また、中空糸膜外表面の開孔径が大きいため耐圧性が不足するなど、特に血液透析る過等の従来よりも流体圧力を高める治療に用いた場合、中空糸膜が破損する心配がある。

40

【特許文献6】特開2001-38170号公報

【0010】

さらに、中空糸膜の内表面の親水性高分子の表面存在割合を特定化することにより、血液適合性と親水性高分子の血液への溶出量を改善する方法が開示されている（例えば、特許文献7～9参照）。

【特許文献7】特開平6-296686号公報

【特許文献8】特開平11-309355号公報

【特許文献9】特開2000-157852号公報

## 【0011】

上記技術は、いずれもが中空糸膜の反対面の外表面の親水性高分子の存在比率に関しては全く言及されておらず、前記した外表面の親水性高分子の存在比率による課題の全てを改善できてはいない。

## 【0012】

上記した課題の内、エンドトキシン（内毒系）が血液側へ浸入する課題に関しては、エンドトキシンが、その分子中に疎水性部分を有しており、疎水性材料へ吸着しやすいという特性を利用した方法が開示されている（例えば、特許文献10参照）。すなわち、中空糸膜の外表面における疎水性高分子に対する親水性高分子の比率を5～25%にすることにより達成できる。確かに、該方法はエンドトキシンの血液側への浸入を抑える方法としては好ましい方法ではあるが、この特性を付与するには、膜の外表面に存在する親水性高分子を洗浄で除去する必要があるが、この洗浄に多大の処理時間を要し、経済的に不利である。例えば、上記した特許の実施例では、60℃の温水によるシャワー洗浄および110℃の熱水での洗浄をそれぞれ1時間づつ掛けて行われている。

10

【特許文献10】特開2000-254222号公報

## 【0013】

また、膜の外表面に存在する親水性高分子量を低くすることは、エンドトキシンの血液側への浸入を抑える点では好ましいことであるが、外表面の親水性が低くなるため、モジュール組み立て後に組み立てのために乾燥した中空糸膜束を湿潤状態に戻す際に、湿潤のために用いる生理食塩水との馴染みが低くなるので、該湿潤操作の折の空気の追い出し性であるプライミング性が低下すると言う課題の発生に繋がるので好ましくない。この点を改良する方法として、例えばグリセリン等の親水性化合物を配合する方法が開示されている（例えば、特許文献11、12参照）。しかし、該方法は親水性化合物が透析時の異物として働き、かつ該親水性化合物は光劣化等の劣化を受けやすいため、モジュールの保存安定性等に悪影響をおよぼす等の課題に繋がる。また、モジュール組み立てにおいて中空糸膜束をモジュールに固定する時の接着剤の接着阻害を引き起こすという課題もある。

20

【特許文献11】特開2001-190934号公報

【特許文献12】特許第3193262号公報

## 【0014】

上記したもう一つの課題である中空糸膜同士の固着を回避する方法としては、膜の外表面の開孔率を25%以上にする方法が開示されている（例えば、前掲特許文献6および特許文献13参照）。確かに、該方法は固着を回避する方法としては好ましい方法であるが、開孔率が高いために膜強度が低くなり血液リーク等の課題に繋がるという問題を有している。特に、特許文献13には、中空糸膜の内表面に緻密な活性層を設けるという抽象的な構造のものが開示されているが、血液接触側表面の最表層および表面近傍層に関する詳細な構造および親水性高分子の存在量の比に関する詳細な技術事項が全く示されていない。

30

【特許文献13】特開平7-289863号公報

## 【0015】

一方、膜の外表面の開孔率や孔面積を特定値化した方法が開示されている（例えば、特許文献14参照）。

40

【特許文献14】特開2000-140589号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

## 【0016】

本発明は、安全性や性能の安定性が高く、かつモジュール組み立て性に優れ、特に血液浄化器用に適したポリスルホン系選択透過性中空糸膜を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

## 【0017】

本発明は、上記技術課題を解決する為に鋭意検討した結果、ポリスルホン系樹脂および

50

親水性高分子を主成分としてなるポリスルホン系中空糸膜において、

(イ) ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側表面の最表層の親水性高分子の存在量を同血液接触側表面の表面近傍層の親水性高分子の存在量の1.1倍以上とする。

(ロ) ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側と反対表面の最表層の親水性高分子の存在量を、血液接触側表面の最表層の親水性高分子の存在量に対して、1.1倍以上とする。

という、各層に対しても親水性高分子の存在量の割合に較差を設けたポリスルホン系選択透過性中空糸膜とすることにより、上記課題を解決することができたものである。詳細な実施態様としては、該血液接触側表面の最表層の親水性高分子の存在量は、通常5～60質量%、適正には10～50質量%、より好ましくは20～40質量%である。それと隣接する表面近傍層の親水性高分子の存在割合の範囲は、通常約2～37質量%程度であり、最適には5～20質量%程度である。さらに、血液接触側と反対表面の最表層の親水性高分子の存在量を、血液接触側表面の最表層の親水性高分子の存在量に対して、1.1倍以上であるから、親水性高分子の中空糸膜の外表面における存在割合が25～50質量%程度あれば足りる。これら各層の適正な存在量の配分は、親水性高分子の中空糸膜よりの溶出が10ppm以下にするという点も考慮して決めることができる。

【発明の効果】

【0018】

本発明のポリスルホン系中空糸膜は、安全性や性能の安定性が高く、かつモジュール組み立て性に優れており、慢性腎不全の治療に用いる高透水性能を有する血液透析法中空糸型血液浄化器用として好適であるという利点がある。

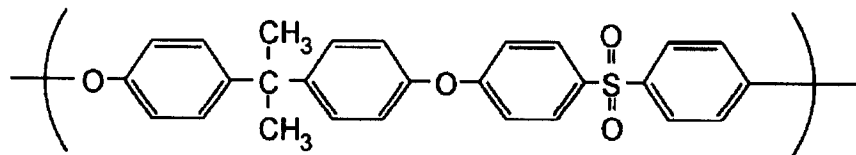
【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

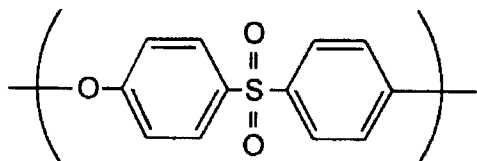
以下、本発明を詳細に説明する。

本発明に用いる中空糸膜は、親水性高分子を含有するポリスルホン系樹脂で構成されているところに特徴を有する。本発明におけるポリスルホン系樹脂とは、スルホン結合を有する樹脂の総称であり特に限定されないが、例を挙げると化1、化2で示される繰り返し単位をもつポリスルホン樹脂やポリエーテルスルホン樹脂がポリスルホン系樹脂として広く市販されており、入手も容易なため好ましい。

【化1】



【化2】



【0020】

本発明における親水性高分子とはポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、ポリプロピレングリコール、グリセリ

ン、デンプンおよびその誘導体などの素材であるが、請求項4に記載のごとく安全性や経済性よりポリビニルピロリドンを用いるのが好ましい実施態様である。ポリビニルピロリドンの分子量としては重量平均分子量10,000~1,500,000のものを用いることができる。具体的にはBASF社より市販されている分子量9,000のもの(K17)、以下同様に45,000(K30)、450,000(K60)、900,000(K80)、1,200,000(K90)を用いるのが好ましく、目的とする用途、特性、構造を得るために、それぞれ単独で用いてもよく、分子量の異なる同一の二種類の樹脂を、または異なる種類の樹脂を適宜2種以上を組み合わせ用いても良い。

#### 【0021】

本発明において、上記(イ)ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側表面の最表面の親水性高分子の存在量を同血液接触側表面の表面近傍層の親水性高分子の存在量の1.1倍以上とするということは、最表面の親水性高分子の存在量を表面近傍層より多くすること面層の親水性高分子量の存在量を最適な20~40質量%とすることは、それと隣接する表面近傍層の親水性高分子の存在割合の範囲は、約2~37質量%程度の範囲に存在させることが必要である。実際には表面近傍層の親水性高分子の適正な存在割合を5~20質量%程度としていることはこの理由に基づくものである。ということは、最高10倍程度まで許容できるが、較差の倍率がそれ以上にあまり大きくなると、親水性高分子の拡散移動が最表面から表面近傍層へと逆に移るようなことも有り得るし、又そのような構造の中空糸膜の製造が難しくなるという事情もある。血液接触側表面の最表面の親水性高分子の存在割合は、表面近傍層の親水性高分子の適正な存在割合である5~20質量%をもとに、その数値(5~20質量%)に対する単純な1.1~10倍程度の乗数とする計算による算定することにより、血液接触側表面の最表面層の親水性高分子量の存在量を適量の20~40質量%の範囲に設定することが可能であるということを意味する。その比は普通1.1~5倍程度、場合によっては、最適には1.2~3倍程度の較差で親水性高分子を存在させることが好ましい。実際には、その倍率は中空糸膜の性能を考慮して任意に決めることができる。例えば表面近傍層の親水性高分子の存在割合(含有量)を最下値の5質量%とすると、その最表面の親水性高分子の存在割合(含有量)は4~8倍に相当する適量の20~40質量%の範囲内で取り得るということにもなる。

#### 【0022】

本発明において上記(ロ)ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側と反対表面の最表面の親水性高分子の存在量を、血液接触側表面の最表面の親水性高分子の存在量に対して、1.1倍以上とすることは、上記した親水性高分子の中空糸膜の外表面における存在割合が25~50質量%程度あれば足り、かつ内表面の最表面の親水性高分子の存在割合の1.1倍以上であるのが好ましい。外表面の親水性高分子の存在割合が少なすぎると、中空糸膜の支持層部分への血中タンパクの吸着量が増えるため血液適合性や透過性能の低下が起こる可能性がある。逆に、外表面の親水性高分子の存在割合が多すぎると、透析液に含まれるエンドトキシン(内毒素)が血液側へ浸入する可能性が高まり、発熱等の副作用を引き起こすことに繋がるとか、膜を乾燥させた時に膜外表面に存在する親水性高分子が介在し中空糸膜同士が固着しモジュール組み立て性が悪化する等の課題を引き起こす可能性がある。

#### 【0023】

本発明におけるポリスルホン系樹脂に対する親水性高分子の膜中の構成割合は、中空糸膜に十分な親水性や、高い含水率を付与できる範囲であれば特に限定されず任意に設定することができるが、請求項3に記載のごとく、ポリスルホン系樹脂80~99質量%に対する親水性高分子の質量割合で1~20質量%が好ましく、3~15質量%がより好ましい。1質量%未満では、膜の親水性付与効果が不足する可能性がある。一方、20質量%を超えると、親水性付与効果が飽和し、かつ親水性高分子の膜からの溶出量が増大し、後述の親水性高分子の膜からの溶出量が10ppmを超える可能性がある。

#### 【0024】

—前記の本発明に関する好ましい態様について技術的要件に基づいて詳細に説明すると、

親水性高分子を含有するポリスルホン系中空糸膜において、下記特性を同時に満足することを特徴とするポリスルホン系選択透過性中空糸膜というものになる。

(1) 上記親水性高分子の中空糸膜よりの溶出が10ppm以下である。

(2) 上記ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側表面の最表層の親水性高分子の存在割合が20～40質量%である。

(3) 上記ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側表面の表面近傍層の親水性高分子の存在割合が5～20質量%である。

(4) 上記ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側と反対表面の最表層の親水性高分子の存在割合が25～50質量%であり、かつ内表面の最表層の親水性高分子の存在割合の1.1倍以上である。

#### 【0025】

本発明においては、前記のとおり(1)親水性高分子の中空糸膜よりの溶出量が10ppm以下であるのが好ましい(要件1)。該溶出量が10ppmを超えた場合は、この溶出する親水性高分子による長期透析による副作用や合併症が起こる可能性がある。該特性を満足させる方法は、例えば、疎水性高分子に対する親水性高分子の構成割合を上記の範囲にすることや、中空糸膜の製膜条件を最適化する等により達成できる。

#### 【0026】

本発明においては、前記のとおり(2)ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側表面の最表層の親水性高分子の存在割合が20～40質量%であることが好ましい(要件2)。一応、ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側表面の最表層の親水性高分子の存在割合が5～60質量%というような、例えば10～50質量%のように広範囲に任意に設定できるが、本発明の効果を適正に達成する為の最適な存在量の割合は、ポリスルホン系樹脂60～80質量%および親水性高分子20～40質量%を主成分とするものが好ましい。20質量%未満では、血液と接触する中空糸膜表面の親水性が低く血液適合性が悪化し中空糸膜表面で血液の凝固が発生しやすくなり、該凝固した血栓による中空糸膜の閉塞が発生し中空糸膜の分離性能が低下したり、血液透析に使用した後の残血が増えたりすることがある。中空糸膜内表面の最表層の親水性高分子の存在割合は21質量%以上がより好ましく、22質量%以上がさらに好ましく、23質量%以上がよりさらに好ましい。一方、40質量%を超えた場合は、血液に溶出する親水性高分子が増大し、該溶出した親水性高分子による長期透析による副作用や合併症が起こる可能性がある。中空糸膜内表面の最表層の親水性高分子の存在割合は39質量%以下がより好ましく、38質量%以下がさらに好ましく、37質量%以下がよりさらに好ましい。

#### 【0027】

本発明においては、前記のとおり(3)ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側表面の表面近傍層の親水性高分子の存在割合が5～20質量%であることが好ましい(要件3)。本発明の上記ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側表面の表面近傍層の親水性高分子の存在量はポリスルホン系樹脂60～99質量%および親水性高分子1～40質量%の範囲を主成分とするものが任意に設定できるが、適正な親水性高分子の存在量は5～20質量%であることが好ましい。普通には7～18質量%がより好ましい。上記のとおりポリスルホン系中空糸膜における血液接触側表面の最表層の親水性高分子の存在割合は、血液適合性の点より高い方が好ましいが、該存在割合が増加すると血液への親水性高分子の溶出量が増大するという二律背反の現象となる為に、その適正な範囲を考慮して20～40質量%程度に決めることになる。

#### 【0028】

一方、中空糸膜内表面近傍層の親水性高分子の存在割合は、最表層の親水性高分子の存在量である、1～40質量%と比較的広範囲に取り得るが、最表層より多い、例えば最表層30質量%、表面近傍層35質量%とすると、親水性高分子の最表層への拡散移動が活発になり、最表層の親水性高分子の存在量が、所定の設計値より多く蓄積することになり、好ましくない。要するに、最表層における親水性高分子の消費分だけ拡散移動などにより随時供給するという機構を考えれば、表面近傍層における親水性高分子の存在量は最表

10

20

30

40

50

面層より比較的低い値である、一応 19 質量%以下がより好ましく、18 質量%以下がさらに好ましい。また、中空糸膜内表面近傍の親水性高分子の存在割合が少なすぎると最表層への親水性高分子の供給が行われなため、溶質除去性能や血液適合性の経時安定性が低下する可能性がある。したがって、中空糸膜内表面近傍の親水性高分子の存在割合は、最適値として 6 質量%以上がより好ましく、7 質量%以上がさらに好ましい。この表面近傍の親水性高分子の存在割合は、段落 (0026) に示す、本発明の中空糸膜を構成するポリスルホン系高分子 80~99 質量%と親水性高分子 1~20 質量%からなる平均存在割合より、やや高いということが一般的である。

#### 【0029】

この要件 3 は、上記した二律背反の現象を打破し上記現象の最適化を従来技術で到達できなかった高度なレベルで達成するための要因であり、本発明の新規な特徴の一つである。すなわち、血液適合性を支配する中空糸膜の最表層の親水性高分子の存在割合を血液適合性が発現できる最低のレベルに設定した。ただし、該最表層の存在割合では、初期の血液適合性は満足できるが長期透析をすると該最表層に存在する親水性高分子が少しずつであるが血液に溶出していき、透析の経過とともに段々と血液適合性が低下していくという課題が発生する。この血液適合性の持続性を上記ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側表面の表面近傍層の親水性高分子の存在割合を特定化することで改善したものである。表面近傍層の親水性高分子の存在割合を特定化することにより、透析の進行による血液への最表層の親水性高分子の溶出による最表層の親水性高分子の存在割合の低下による血液適合性が経時的に悪化するという血液適合性の持続性低下を表面近傍層に存在する親水性高分子の最表層への移動により確保するという技術思想により完成したものである。従って、血液接触側表面の表面近傍層の親水性高分子の存在割合が 5 質量%未満では血液適合性の持続性の低下を抑えることが不十分となる可能性がある。一方、20 質量%を超えた場合は、血液に溶出する親水性高分子の量が増大し長期透析による副作用や合併症が起こる可能性がある。従来、この中空糸膜の表面近傍層および表面近傍層における親水性高分子の適正な存在割合およびその構造に基づく材料挙動を解明した例がなく、本件発明者等のまさに新規な知見に基づくものである。

#### 【0030】

本発明において、前記のとおり (4) ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側と反対表面の最表層の親水性高分子の存在割合が 25~50 質量%であり、かつ内表面の最表層の親水性高分子の存在割合の 1.1 倍以上であるのが好ましい (要件 4)。外表面の親水性高分子の存在割合が少なすぎると、中空糸膜の支持層部分への血中タンパクの吸着量が増えるため血液適合性や透過性能の低下が起こる可能性がある。一応ポリスルホン系樹脂 90~40 質量%および親水性高分子 10~60 質量%を主成分とする高分子組成のものからなることも有り得るが、実際には外表面の親水性高分子の存在割合は 27 質量%以上がより好ましく、29 質量%以上がさらに好ましい。また乾燥膜の場合プライミング性が悪化することがある。逆に、外表面の親水性高分子の存在割合が多すぎると、透析液に含まれるエンドトキシン (内毒素) が血液側へ浸入する可能性が高まり、発熱等の副作用を引き起こすことに繋がるとか、膜を乾燥させた時に膜外表面に存在する親水性高分子が介在し中空糸膜同士が固着しモジュール組み立て性が悪化する等の課題を引き起こす可能性がある。中空糸膜外表面における親水性高分子の存在割合は 43 質量%以下がより好ましく、40 質量%以下がさらに好ましい。

#### 【0031】

また、要件 4 の一つとして、外表面最表層の親水性高分子の存在割合は、内表面最表層の親水性高分子の存在割合の 1.1 倍以上であることが好ましい。親水性高分子の存在割合は、製膜後の中空糸膜の収縮率に影響を与える。すなわち、親水性高分子の存在割合が高くなるに従い、中空糸膜の収縮率は大きくなる。例えば、内表面最表層の親水性高分子の存在割合が外表面最表層の親水性高分子の存在割合よりも高い場合、内表面側と外表面側の収縮率の違いにより、内表面側にミクロな皺が寄ったり、中空糸膜が破断することがある。内表面側に皺が入ると、例えば、血液透析に使用した場合、血液を流したときに血

10

20

30

40

50



中タンパク質等が膜面に堆積しやすくなるため、経時的に透過性能が低下するなどの問題に繋がる可能性がある。このような理由から、外表面側の親水性高分子の存在割合を高くするのが好ましい。さらに、本発明の中空糸膜は、内表面に緻密層を有し、外表面に向かって次第に孔径が拡大する構造を有している。すなわち、内表面側に比較して外表面側の方が空隙率が高いため、より外表面側の収縮率が大きくなる特性を有している。そのあたりの影響も加味すると、外表面最表層の親水性高分子の存在割合は、内表面最表層の親水性高分子の存在割合の1.1倍以上であることが好ましい。より好ましくは、1.2倍以上、さらに好ましくは1.3倍以上である。

前記理由により、外表面最表層の親水性高分子の存在割合は高い方が好ましいが、2.0倍を超えるとポリスルホン系高分子高分子に対する親水性高分子の含量が高くなりすぎ、強度不足や中空糸膜同士の固着、血液透析使用時のエンドトキシンの逆流、親水性高分子溶出などの問題を引き起こす可能性がある。より好ましくは1.9倍以下、さらに好ましくは1.8倍以下、よりさらに好ましくは1.7倍以下である。

#### 【0032】

さらに、請求項8に記載のごとく、親水性高分子を架橋することにより不溶化することが好ましい実施態様である。架橋方法や架橋度合い等の限定無く任意である。例えば、架橋方法としては、 $\gamma$ 線、電子線、熱、化学的架橋などが挙げられるが、中でも、開始剤などの残留物が残らず、材料浸透性が高い点で、 $\gamma$ 線や電子線による架橋が好ましい。

#### 【0033】

本発明における不溶化とは、架橋後の膜におけるジメチルホルムアミドに対する溶解性をいう。すなわち、架橋後の膜1.0gを取り、100mlのジメチルホルムアミドに溶解し不溶分の有無を目視観察し判定される。モジュールに液が充填されたモジュールの場合は、まず充填液を抜き、つぎに透析液側流路に純水を500ml/minで5分間流した後、血液側流路に同じように純水を200ml/minで5分間流す。最後に血液側から透析液側に膜を透過するように200ml/minの純水を通液し洗浄処理を終了する。得られたモジュールより中空糸膜を取り出し、フリーズドライしたものを不要成分測定用サンプルとする。乾燥中空糸膜モジュールの場合も、同様の洗浄処理を行い測定用サンプルとする。

#### 【0034】

次に、内表面最表層と中空糸膜内表面近傍層に関する詳細には、その二層の違いを見ると、親水性高分子の濃度差による二層構造であり、中空糸膜は一般に、内表面の緻密層から外表面に向かうに従い孔径が拡大する傾向にあるから、最表層部分と表面近傍部分で密度差のある二層構造となることもある。この各層の厚みおよびその境界線は、中空糸膜の製造条件により任意に変わるものであり、又、その層の構造は性能にも多少なりとも影響する。そうすると、中空糸膜の凝固による製造工程から推測しても、最表層と表面近傍層が、殆ど同時に、しかも両層が隣接して製造されている事情からすれば、一応二層が形成されえちることは認識できても、境界は鮮明に線引きできるようなものではなく、二層にまたがる親水性高分子の存在量の分布曲線を見るなら、連続線でつながるような場合が多く、親水性高分子の存在量の違いに起因する二層に濃度差がありうる。一般には、二層の境界において親水性高分子の存在量の分布曲線に断層ができるために、材料挙動の違う不連続な二つの層ができると仮定することは技術的に無理であろう。親水性高分子の存在量を最表層で20~40質量%、表面近傍層のそれを5~20質量%ということが最適範囲として一応規定しているが、親水性高分子が、表面近傍層から、最表層へと拡散移動するという機構からすれば、例えば最表層が40質量%で表面近傍層が5質量%というような設計では機能上十分に作用しないことも有り得る。要するに二層に存在する単純な親水性高分子の存在量の較差に着目して設計することも重要である。その適正な較差値としては、両者の親水性高分子の存在量に表す質量%で示す数値を算定の根拠にして、例えば最表面と表面近傍層からなる二層間に、1.1倍以上ということ、二層に間の親水性高分子の存在量の質量%の差で換算をして算定すれば、二層の親水性高分子の存在割合（含有量）の単純な差を、1~35質量%程度に、最適には5~25質量%程度の差の違いがあれ

10

20

30

40

50

ば、親水性高分子が表面近傍層から最表層へと拡散移動が円滑にできるものといえる。例えば最表層を32質量%とすると、表面近傍層は、7~27質量%程度の範囲にあることになり、これは1.1~10倍という程度の要件を満たすことになる。

#### 【0035】

なお、上記した親水性高分子の中空糸膜の最表層の存在割合は、後述のごとくESCA法で測定し算出したものであり、中空糸膜の最表層部分（表層からの深さ数Å~数十Å）の存在割合の絶対値を求めたものである。通常は、ESCA法（最表層）では血液接触表面より深さが10nm（100Å）程度までの親水性高分子（PVP）含量を測定可能である。また、表面近傍層の親水性高分子の存在割合は、表面赤外分光法（表面IR）によって測定したもので、数百nmに相当する深度までの範囲に存在する割合の絶対値を評価したものであり、ATR法（表面近傍層）では血液接触表面より深さ1000~1500nm（1~1.5μm）程度までの親水性高分子含有量を測定可能である。両存在割合は、その存在位置を異にしている。勿論、最表層および表面近傍層を表面からどの程度の深さのものまでを認識し、その対象にするかは、中空糸膜の種類、構造およびグレードなどにより決まるものであり、その点を留意して上記の深さの範囲内において任意に決定することができる。

#### 【0036】

内表面および外表面の親水性高分子量の存在割合は、親水性高分子の分子量にも関係することがある。例えば分子量120万程度という高い分子量のポリビニルスルホンを使用した場合より、分子量45万程度の低い分子量のポリビニルピロリドンを使用すると、凝固において、ポリビニルピロリドンの溶解性や溶出量が大きいことや、拡散移動が大きいという理由などにおいて、ポリスルホン系高分子に対する親水性高分子の平均質量割合1~20質量%という存在割合に比較して、最表層部分20~40質量%および表面近傍部分5~20質量%というように、相対的に比較的高い親水性高分子の濃度のものが製造できるという傾向にある。例えばポリスルホン系樹脂80質量%に、分子量90万のPVP15質量%および分子量4.5万程度のPVP5質量%という分子量の異なるものを併用して製造する中空糸膜も、その二層のPVPの存在割合および性能に影響することもあり、この観点から中空糸膜を設計することも本発明の範ちゅうに属する。

#### 【0037】

本発明における上記要件2および3、4を達成する方法としては、例えば、疎水性高分子に対する親水性高分子の構成割合を前記した範囲にしたり、中空糸膜の製膜条件を最適化する等により達成できる。具体的には、中空糸膜内表面側に形成される緻密層において最表層部分と表面近傍部分で密度差のある2層構造とするのが好ましい。すなわち、詳細な理由はわからないが、紡糸原液中のポリスルホン系高分子と親水性高分子の質量割合および内部凝固液濃度と温度を後述するような範囲にすることにより、中空糸膜内表面の最表層部分と表面近傍部分の凝固速度および/または相分離速度に差が生じ、かつポリスルホン系高分子と親水性高分子の溶媒/水への溶解性の違いが要件2および3のような特性を発現するのではないかと考える。また、要件4に対しては乾燥条件の適正化が重要なポイントである。すなわち、湿潤状態の中空糸膜を乾燥する際、水に溶解している親水性高分子は水の移動に伴い、中空膜内部より表面側に移動する。ここで、後述するような乾燥条件を用いることにより、水の移動にある程度の速度を持たせ、かつ中空糸膜全体で移動速度を均一にすることができ、中空糸膜内部の親水性高分子は斑なく速やかに両表面側に移動する。膜面からの水の蒸発は中空糸膜内表面側よりも外表面側からの方がより多くなるので、したがって外表面側に移動する親水性高分子の量が多くなり本願発明の中空糸膜の特徴である要件4を達成できるものと推測する。

#### 【0038】

ドープ中のポリスルホン系高分子に対する親水性高分子の質量比は0.1~0.6が好ましい。ドープ中PVP含量が少なすぎると、膜中PVP存在比を要件2、3、4の範囲にコントロールすることが困難な場合がある。したがって、ドープ中親水性高分子/ポリスルホン系高分子は、0.15以上がより好ましく、0.2以上がさらに好ましく、0.25以

10

20

30

40

上がよりさらに好ましく、特に0.3以上が好ましい。また、ドープ中PVP含量が多すぎると、膜中PVP量も多くなるため製膜後の洗浄を強化する必要がありコストアップに繋がる可能性がある。したがって、ドープ中PVP比は、0.57以下がより好ましく、0.55以下がさらに好ましい。

#### 【0039】

内部凝固液としては、15～70質量%のジメチルアセトアミド(DMAc)水溶液が好ましい。内部凝固液濃度が低すぎると、内表面の凝固速度が速くなるため内表面近傍の親水性高分子の存在量のコントロールがしにくくなることがある。したがって、内部凝固液濃度は20質量%以上がより好ましく、25質量%以上がさらに好ましく、30質量%以上がよりさらに好ましい。また内部凝固液濃度が高すぎると、内表面の凝固速度が遅くなり、最表面の親水性高分子の存在量をコントロールしにくくなることがある。したがって、内部凝固液濃度は、60質量%以下がより好ましく、55質量%以下がさらに好ましく、50質量%以下がよりさらに好ましい。さらに、内部凝固液温度を-20～30℃にコントロールするのが好ましい。内部凝固液温度が低すぎると、ノズル吐出直後に最表面が凝固してしまい内表面近傍の親水性高分子の存在量をコントロールしにくくなることがある。内部凝固液温度は、-10℃以上がより好ましく、0℃以上がさらに好ましく、10℃以上がよりさらに好ましい。また、内部凝固液温度が高すぎると、内表面最表層と表面近傍の膜構造(疎密)の差が大きくなりすぎるため、最表面と表面近傍の親水性高分子の存在量をコントロールしにくくなることがある。内部凝固液温度は25℃以下がより好ましく、20℃以下がさらに好ましい。また、内部凝固液温度を前記範囲に設定することにより、内部凝固液をノズルより吐出した際、溶け込んでいた溶存気体が気泡となって発生するのを抑制できる。すなわち、内部凝固液中の溶存気体の気泡化を抑制することにより、ノズル直下での糸切れや、ノブの発生を抑えるという副次効果も有する。内部凝固液温度を前記範囲にコントロールする手段としては、内部凝固液タンクからノズルまでの配管に熱交換器を設けるのが好ましい。

#### 【0040】

湿潤中空糸膜の乾燥方法の具体例としては、湿潤状態の中空糸膜束をマイクロ波乾燥機に入れ、20kPa以下の減圧下で出力0.1～20kWのマイクロ波を照射して乾燥するのが好ましい実施態様である。乾燥時間短縮を考慮するとマイクロ波の出力は高いほうが好ましいが、例えば親水性高分子を含有する中空糸膜では過乾燥や過加熱による親水性高分子の劣化・分解が起こったり、使用時の濡れ性低下が起こるなどの問題があるため、出力はあまり上げ過ぎないのが好ましい。したがって、マイクロ波の出力は18kW以下がより好ましく、16kW以下がさらに好ましく、14kW以下がよりさらに好ましい。また0.1kW未満の出力でも中空糸膜束を乾燥することは可能であるが、乾燥時間が伸びることによる処理量低下の問題が起こる可能性がある。マイクロ波の出力は0.15kW以上がより好ましく、0.2kW以上がさらに好ましい。前記出力に組み合わせる減圧度としては、乾燥前の中空糸膜束の含水率にもよるが、15kPa以下がより好ましく、10kPa以下がさらに好ましい。減圧度は低い方が、乾燥速度が速まるため好ましいが、系の密閉度を上げるためのコストアップを考慮すると0.1kPaを下限とするのが好ましい。より好ましくは0.2kPa以上、さらに好ましくは0.3kPa以上である。マイクロ波出力および減圧度の組合せの最適値は、中空糸膜束の含水率および中空糸膜束の処理本数により異なるので、実験により適宜設定値を求めるのが好ましい。

例えば、中空糸膜束1本当たり50gの水分を有する中空糸膜束を20本乾燥する場合、総水分含量は50g×20本=1,000gとなり、この時のマイクロ波の出力は1.5kW、減圧度は5kPaが適当である。

マイクロ波の照射周波数は、中空糸膜束への照射斑の抑制や、細孔内の水を細孔より押出す効果などを考慮すると1,000～5,000MHzが好ましい。より好ましくは1,500～4,500MHz、さらに好ましくは2,000～4,000MHzである。

該マイクロ波照射による乾燥は中空糸膜束を均一に加熱し乾燥することが重要である。上記したマイクロ波乾燥においては、マイクロ波の発生時に付随発生する反射波による不均

10

20

30

40

50

一加熱が発生するので、該反射波による不均一加熱を低減する手段を取る事が重要である。該方策は限定されず任意であるが、例えば、特開2000-340356号公報において開示されているオープン中に反射板を設けて反射波を反射させ加熱の均一化を行う方法が好ましい実施態様の一つである。

上記組合せにより、中空糸膜は5時間以内で乾燥することが好ましい。乾燥時間が長すぎると、中空糸膜中の水の移動速度が遅く親水性高分子が水に乗りにくくなり、かつ移動斑が生じやすくなるため、各部の親水性高分子の存在量をコントロールできなくなる可能性がある。したがって、中空糸膜の乾燥時間は4時間以内がより好ましく、3時間以内がさらに好ましい。また、乾燥時間は短い方が親水性高分子の移動が少なく好ましいが、発熱による親水性高分子の劣化・分解の抑制、乾燥斑の低減の観点よりマイクロ波周波数、出力、減圧度の組合わせを選択すると5分以上の乾燥時間をとることが好ましく、10分以上がより好ましく、15分以上がさらに好ましい。

また、乾燥時の中空糸膜束の最高到達温度は80℃以下が好ましい。温度が上がりすぎると、親水性高分子の劣化・分解を招くおそれがあるため、乾燥時の中空糸膜の温度は75℃以下がより好ましく、70℃以下がさらに好ましい。しかし、温度が低すぎると乾燥時間が長くなるため、先述したように中空糸膜各部の親水性高分子量をコントロールできなくなる可能性がある。したがって、乾燥時の温度は20℃以上が好ましく、30℃以上がより好ましく、40℃以上がさらに好ましい。

さらに、中空糸膜は絶乾しないのが好ましい。絶乾してしまうと、使用時の再湿潤化において濡れ性が低下したり、親水性高分子が吸水しにくくなるため中空糸膜から溶出しやすくなる可能性がある。乾燥後の中空糸膜の含水率は1重量%以上が好ましく、1.5重量%以上がより好ましい。中空糸膜の含水率が高すぎると、保存時菌が増殖しやすくなったり、中空糸膜の自重により糸潰れが発生したりする可能性があるため、中空糸膜の含水率は5重量%以下が好ましく、より好ましくは4重量%以下、さらに好ましくは3重量%以下である。

#### 【0041】

また、本発明においては、請求項7に記載のごとく、中空糸膜外表面の開孔率が8%以上25%未満であることや、中空糸膜外表面における開孔部の平均孔面積が0.3~1.0 $\mu\text{m}^2$ であることが前記した特性を付与するために有効であり、好ましい実施態様である。開孔率は8%以上20%未満が、平均孔面積は0.4~0.9 $\mu\text{m}^2$ がより好ましい。開孔率が8%未満や平均孔面積は0.3 $\mu\text{m}^2$ の場合には、透水率が低下する可能性がある。また、膜を乾燥させた時に膜外表面に存在する親水性高分子が介在中空糸膜同士が固着し、モジュール組み立て性が悪化する等の課題を引き起こす可能性がある。逆に開孔率が25%を超えたり、平均孔面積が1.0 $\mu\text{m}^2$ を超える場合には、パースト圧が低下することがある。

#### 【0042】

中空糸膜の外表面における親水性高分子の存在割合を上記した範囲にする方法および中空糸膜外表面の開孔率を上記範囲にする方法として、先述した紡糸原液中のポリスルホン系高分子に対する親水性高分子の質量割合の調整や、中空糸膜の乾燥条件の最適化のほかに、製膜された中空糸膜の洗浄において洗浄条件を適正化することも有効な方法である。製膜条件としては、ノズル出口のエアギャップ部の温湿度調整、延伸条件、外部凝固浴の温度・組成等の最適化が、また、洗浄方法としては、温水洗浄、アルコール洗浄および遠心洗浄等が有効である。該方法の中で、製膜条件としては、エアギャップ部の湿度および外部凝固液中の溶媒と非溶媒との組成比の最適化が、洗浄方法としてはアルコール洗浄が特に有効である。

#### 【0043】

エアギャップ部は外気を遮断するための部材で囲むのが好ましく、エアギャップ内部の湿度は、紡糸原液組成とノズル温度、エアギャップ長、外部凝固浴の温度・組成により調整するのが好ましい。例えば、ポリエーテルスルホン/ポリビニルピロリドン/ジメチルアセトアミド/RO水=10~25/0.5~12.5/52.5~89.5/0~10

10

20

30

40

・ 0 からなる紡糸原液を 30 ~ 60 °C のノズルから吐出し、100 ~ 1000 mm のエアギャップを通過し、濃度 0 ~ 70 質量%、温度 50 ~ 80 °C の外部凝固浴に導く場合、エアギャップ部の絶対湿度は 0.01 ~ 0.3 kg / k g 乾燥空気となる。エアギャップ部の湿度をこのような範囲に調整することで、外表面開孔率および外表面平均孔面積、外表面親水性高分子含有率を適正な範囲にコントロールすることが可能となる。

#### 【0044】

外部凝固液は 0 ~ 50 質量% の DMAc 水溶液を使用するのが好ましい。外部凝固液濃度が高すぎる場合は、外表面開孔率および外表面平均孔面積が大きくなりすぎ、透析使用時エンドトキシンの血液側への逆流の増大を起こす可能性がある。したがって、外部凝固液濃度は、より好ましくは 40 質量% 以下、さらに好ましくは 30 質量% 以下、よりさらに好ましくは 25 質量% 以下である。また、外部凝固液濃度が低すぎる場合には、紡糸原液から持ち込まれる溶媒を希釈するために大量の水を使用する必要があり、また廃液処理のためのコストが増大する。そのため、外部凝固液濃度の下限はより好ましくは 5 質量% 以上である。

#### 【0045】

本発明の中空糸膜の製造において、完全に中空糸膜構造が固定される以前に実質的に延伸をかけないことが好ましい。実質的に延伸を掛けないとは、ノズルから吐出された紡糸原液に弛みや過度の緊張が生じないように紡糸工程中のローラー速度をコントロールすることを意味する。吐出線速度 / 凝固浴第一ローラー速度比（ドラフト比）は 0.7 ~ 1.8 が好ましい範囲である。前記比が 0.7 未満では、走行する中空糸膜に弛みが生じることがあり生産性の低下に繋がり、1.8 を超える場合には中空糸膜の緻密層が裂けるなど膜構造が破壊されることがある。より好ましくは 0.85 ~ 1.7、さらに好ましくは 0.9 ~ 1.6、特に好ましくは 1.0 ~ 1.5 である。ドラフト比をこの範囲に調整することにより細孔の変形や破壊を防ぐことができ、膜孔への血中タンパクの目詰まりを防ぎ経時的な性能安定性やシャープな分画特性を発現することが可能となる。

#### 【0046】

水洗浴を通過した中空糸膜は、湿潤状態のまま総に巻き取り、3,000 ~ 20,000 本の束にする。ついで、得られた中空糸膜束を洗浄し、過剰の溶媒、親水性高分子を除去する。中空糸膜束の洗浄方法として、本発明では、70 ~ 130 °C の熱水、または室温 ~ 50 °C、10 ~ 40 vol% のエタノールまたはイソプロパノール水溶液に中空糸膜束を浸漬して処理するのが好ましい。

(1) 熱水洗浄の場合は、中空糸膜束を過剰の RO 水に浸漬し 70 ~ 90 °C で 15 ~ 60 分処理した後、中空糸膜束を取り出し遠心脱水を行う。この操作を RO 水を更新しながら 3、4 回繰り返して洗浄処理を行う。

(2) 加圧容器内の過剰の RO 水に浸漬した中空糸膜束を 121 °C で 2 時間程度処理する方法をとることもできる。

(3) エタノールまたはイソプロパノール水溶液を使用する場合も、(1) と同様の操作を繰り返すのが好ましい。

(4) 遠心洗浄器に中空糸膜束を放射状に配列し、回転中心から 40 °C ~ 90 °C の洗浄水をシャワー状に吹きつけながら 30 分 ~ 5 時間遠心洗浄することも好ましい洗浄方法である。

前記洗浄方法を 2 つ以上組み合わせて行ってもよい。いずれの方法においても、処理温度が低すぎる場合には、洗浄回数を増やす等が必要になりコストアップに繋がる可能性がある。また、処理温度が高すぎると親水性高分子の分解が加速し、逆に洗浄効率が低下することがある。上記洗浄を行うことにより、外表面親水性高分子の存在率の適正化を行い、固着抑制や溶出物の量を減ずることが可能となる。

#### 【0047】

本発明においては、上記した要件 1 ~ 4 を同時に満たすことが重要である。該要件の同時達成により前記した特性の全てを満足することができるようになる。

#### 【0048】

10

20

30

40

本発明の中空糸膜束は、前記したごとく特性を有しているので請求項9に記載のごとく血液浄化器用に用いるのが好ましい実施態様である。

【0049】

上記した血液浄化器用として用いる場合は、バースト圧が0.5MPa以上の中空糸膜よりなる血液浄化器であり、該血液浄化器の透水率が $150\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以上であることが好ましい。

【0050】

本発明におけるバースト圧とは、中空糸をモジュールにしてからの中空糸膜の耐圧性能の指標で、中空糸内側を空気で加圧し、加圧圧力を徐々に上げたときの、中空糸が内部圧に耐えられずに破裂（バースト）する圧力である。バースト圧は高いほど使用時の中空糸膜の切断やピンホールの発生に繋がる潜在欠陥が少ないため、0.5MPa以上が好ましく、0.7MPa以上がさらに好ましく、1.0MPa以上が特に好ましい。バースト圧が0.5MPa未満では後述するような血液リークに繋がる潜在的な欠陥を検知することができなくなる可能性がある。また、バースト圧は高いほど好ましいが、バースト圧を高めることに主眼を置き、膜厚を上げたり、空隙率を下げすぎると所望の膜性能を得ることができなくなることがある。したがって、血液透析膜として仕上げる場合には、バースト圧は2.0MPa未満が好ましい。より好ましくは、1.7MPa未満、さらに好ましくは1.5MPa未満、特に好ましくは1.3MPa未満である。

【0051】

また、透水率が $150\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 未満では溶質透過性が低下することがある。溶質透過性を上げるためには細孔径を大きくしたり、細孔数を増やしたりするが、そうすると膜強度が低下したり欠陥ができるといった問題が生じやすくなる。しかし本発明の中空糸膜では、外表面の孔径を最適化することにより支持層部分の空隙率を最適化し、溶質透過抵抗の低減と膜強度の向上をバランスさせたものである。より好ましい透水率の範囲は $200\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以上、さらに好ましくは $300\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以上、よりさらに好ましくは $400\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以上、特に好ましくは $500\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以上である。また、透水率が高すぎる場合、血液透析時の除水コントロールがしにくくなるため、 $2000\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以下が好ましい。より好ましくは $1800\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以下、さらに好ましくは $1500\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以下、よりさらに好ましくは $1300\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以下、特に好ましくは $1000\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以下である。

【0052】

通常、血液浄化に用いるモジュールは、製品となる最終段階で、中空糸やモジュールの欠陥を確認するため、中空糸内部あるいは外部をエアによって加圧するリークテストを行う。加圧エアによってリークが検出されたときには、モジュールは不良品として、廃棄あるいは、欠陥を修復する作業がなされる。このリークテストのエア圧力は血液透析器の保証耐圧（通常 $500\text{mmHg}$ ）の数倍であることが多い。しかしながら、特に高い透水性を持つ中空糸型血液浄化膜の場合、通常の加圧リークテストで検出できない中空糸の微小な傷、つぶれ、裂け目などが、リークテスト後の製造工程（主に滅菌や梱包）、輸送工程、あるいは臨床現場での取り扱い（開梱や、プライミングなど）時に、中空糸の切断やピンホールの発生につながり、ひいては治療時に血液がリークするトラブルの元になるので改善が必要である。該トラブルはバースト圧を前記特性にすることで回避ができる。

また中空糸膜の偏肉度が、上記した潜在的な欠陥の発生抑制に対して有効である。

【0053】

また、中空糸膜モジュール中の100本の中空糸膜断面を観察した際の膜厚の偏りであり、最大値と最小値の比で示す偏肉度が小さいことが好ましい実施態様である。100本の中空糸の偏肉度は0.6以上であるのが好ましい。100本の中空糸に1本でも偏肉度0.6未満の中空糸が含まれると、その中空糸が臨床使用時のリーク原因となる潜在欠点

10

20

30

40

50

が発生し易くなることがあるので、本発明の偏肉度は平均値でなく、100本の最小値を表す。偏肉度は高いほうが、膜の均一性が増し、潜在欠陥の発生が抑えられバースト圧が向上するので、さらに好ましくは0.7以上である。0.6未満では、潜在欠陥が発生しやすく、前記バースト圧が低くなり、血液リークの原因に繋がる可能性がある。

#### 【0054】

該偏肉度を0.6以上にするためには、例えば、製膜溶液の吐出口であるノズルのスリット幅を厳密に均一にすることが好ましい。中空糸膜の紡糸ノズルは、一般的に、紡糸原液を吐出する環状部と、その内側に中空形成剤となる芯液吐出孔を有するチューブインオリフィル型ノズルが用いられるが、スリット幅とは、前記紡糸原液を吐出する環状部の幅をさす。このスリット幅のばらつきを小さくすることで、紡糸された中空糸膜の偏肉を減らすことができる。具体的にはスリット幅の最大値と最小値の比が1.00以上1.11以下とし、最大値と最小値の差を10 $\mu$ m以下とすることが好ましく、5 $\mu$ m以下とすることがより好ましい。また、ノズル温度を最適化する、製膜時の内液の吐出斑を低減する、延伸倍率を最適化する等の方法も有効である。

#### 【0055】

さらに、バースト圧を高くする方策として、中空糸膜表面の傷や異物および気泡の混入を少なくし潜在的な欠陥を低減するのも有効な方法である。傷発生を低減させる方法としては、中空糸膜の製造工程のローラーやガイドの材質や表面粗度を最適化する、モジュールの組み立て時に中空糸膜束をモジュール容器に挿入する時に容器と中空糸膜との接触あるいは中空糸膜同士のこすれが少なくなるような工夫をする等が有効である。本発明では、使用するローラーは中空糸膜がスリップして中空糸膜表面に傷が付くのを防止するため、表面が鏡面加工されたものを使用するのが好ましい。また、ガイドは中空糸膜との接触抵抗をできるだけ避ける意味で、表面が梨地加工されたものやローレット加工されたものを使用するのが好ましい。中空糸膜束をモジュール容器に挿入する際には、中空糸膜束を直接モジュール容器に挿入するのではなく、中空糸膜との接触面が例えばエンボス加工されたフィルムを中空糸膜束に巻いたものをモジュール容器に挿入し、挿入した後、フィルムのみモジュール容器から抜き取る方法を用いるのが好ましい。

#### 【0056】

中空糸膜への異物の混入を抑える方法としては、異物の少ない原料を用いる、製膜用の紡糸原液をろ過し異物を低減する方法等が有効である。本発明では、中空糸膜の膜厚よりも小さな孔径のフィルターを用いて紡糸原液をろ過するのが好ましく、具体的には均一溶解した紡糸原液を溶解タンクからノズルまで導く間に設けられた孔径10~50 $\mu$ mの焼結フィルターを通過させる。ろ過処理は少なくとも1回行えば良いが、ろ過処理を何段階かにわけて行う場合は後段になるに従いフィルターの孔径を小さくしていくのがろ過効率およびフィルター寿命を延ばす意味で好ましい。フィルターの孔径は10~45 $\mu$ mがより好ましく、10~40 $\mu$ mがさらに好ましい。フィルター孔径が小さすぎると背圧が上昇し、定量性が落ちることがある。

#### 【0057】

また、気泡混入を抑える方法としては、製膜用のポリマー溶液の脱泡を行うのが有効である。紡糸原液の粘度にもよるが、静置脱泡や減圧脱泡を用いることができる。段落0017に記載の紡糸原液を用いる場合には、溶解タンク内を-100~-760mmHgに減圧した後タンク内を密閉し5分~30分間静置する。この操作を数回繰り返し脱泡処理を行う。減圧度が低すぎる場合には、脱泡の回数を増やす必要があるため処理に長時間を要することがある。また減圧度が高すぎると、系の密閉度を上げるためのコストが高くなることある。トータルの処理時間は5分~5時間とするのが好ましい。処理時間が長すぎると、減圧の効果により親水性高分子が劣化・分解することがある。処理時間が短すぎると脱泡の効果が不十分になることがある。

#### 【実施例】

#### 【0058】

以下、本発明の有効性を実施例を挙げて説明するが、本発明はこれらに限定されるもので

10

20

30

40

はない。なお、以下の実施例における物性の評価方法は以下の通りである。

#### 【0059】

##### 1、透水率の測定

透析器の血液出口部回路（圧力測定点よりも出口側）を鉗子により流れを止め全濾過とする。37℃に保温した純水を加圧タンクに入れ、レギュレーターにより圧力を制御しながら、37℃恒温槽で保温した透析器へ純水を送り、透析液側から流出した濾液量をメスシリンダーで測定する。膜間圧力差(TMP)は

$$TMP = (P_1 + P_0) / 2$$

とする。ここで $P_1$ は透析器入り口側圧力、 $P_0$ は透析器出口側圧力である。TMPを4点変化させ濾過流量を測定し、それらの関係の傾きから透水性 ( $\text{mL/hr/mmHg}$ ) を算出する。このときTMPと濾過流量の相関係数は0.999以上でなくてはならない。また回路による圧力損失誤差を少なくするために、TMPは100mmHg以下の範囲で測定する。中空糸膜の透水性は膜面積と透析器の透水性から算出する。

$$UFR(H) = UFR(D) / A$$

ここで $UFR(H)$ は中空糸膜の透水性 ( $\text{mL/m}^2/\text{hr/mmHg}$ )、 $UFR(D)$ は透析器の透水性 ( $\text{mL/hr/mmHg}$ )、 $A$ は透析器の膜面積 ( $\text{m}^2$ ) である。

#### 【0060】

##### 2、膜面積の計算

透析器の膜面積は中空糸の内径基準として求める。

$$A = n \times \pi \times d \times L$$

ここで、 $n$ は透析器内の中空糸本数、 $\pi$ は円周率、 $d$ は中空糸の内径 (mm)、 $L$ は透析器内の中空糸の有効長 (mm) である。

#### 【0061】

##### 3、バースト圧

約10000本の中空糸膜よりなるモジュールの透析液側を水で満たし栓をする。血液側から室温で乾燥空気または窒素を送り込み1分間に0.5MPaの割合で加圧していく。圧力を上昇させ、中空糸膜が加圧空気によって破裂（バースト）し、透析液側に満たした液に気泡が発生した時の空気圧をバースト圧とする。

#### 【0062】

##### 4、偏肉度

中空糸100本の断面を200倍の投影機で観察する。一視野中最も膜厚差がある一本の糸断面について、最も厚い部分と最も薄い部分の厚さを測定する。

偏肉度 = 最薄部 / 最厚部

偏肉度 = 1 で膜厚が完璧に均一となる。

#### 【0063】

##### 5、親水性高分子の溶出量

親水性高分子としてポリビニルピロリドンを用いた場合の測定法を例示する。

##### <乾燥中空糸膜モジュール>

モジュールの透析液側流路に生理食塩水を500mL/minで5分間通液し、ついで血液側流路に200mL/minで通液した。その後血液側から透析液側に200mL/minでろ過をかけながら3分間通液した。

##### <湿潤中空糸膜モジュール>

モジュール充填液を抜き出した後、乾燥中空糸膜モジュールと同じ処理操作を行った。

上記プライミング処理を行った中空糸膜モジュールを用いて、透析型人工腎臓装置製造基準に定められた方法で抽出し、該抽出液中のポリビニルピロリドンを比色法で定量した。

すなわち、中空糸膜1gに純粋100mLを加え、70℃で1時間抽出する。得られた抽出液2.5mL、0.2モルクエン酸水溶液1.25mL、0.006規定のヨウ素水溶液0.5mLをよく混合し、室温で10分間放置した、後に470nmでの吸光度を測定した。定量は標品のポリビニルピロリドンを用いて上記方法に従い測定する事により求めた検量線にて行った。

10

20

30

40



## 【0064】

## 6、親水性高分子の内外表面の最表層における存在割合

親水性高分子の存在割合は、X線光電子分光法（ESCA法）で求めた。親水性高分子としてポリビニルピロリドン（PVP）を用いた場合の測定法を例示する。

中空糸膜1本を試料台にはりつけてESCAでの測定を行った。測定条件は次に示す通りである。

測定装置：アルバック・ファイ ESCA 5800

励起X線：Mg K $\alpha$ 線

X線出力：14 kV, 25 mA

光電子脱出角度：45°

分析径：400  $\mu$ m $\phi$

パスエネルギー：29.35 eV

分解能：0.125 eV/step

真空度：約10<sup>-8.722</sup> Pa以下

窒素の測定値（N）と硫黄の測定値（S）から、次の式により表面でのPVP含有比率を算出した。

<PVP添加PES膜の場合>

PVP含有比率（H<sub>pvp</sub>） [%]

$$= 100 \times (N \times 111) / (N \times 111 + S \times 232)$$

<PVP添加PSf膜の場合>

PVP含有比率（H<sub>pvp</sub>） [%]

$$= 100 \times (N \times 111) / (N \times 111 + S \times 442)$$

## 【0065】

## 7、中空糸膜全体での親水性高分子含有率の測定方法

親水性高分子としてPVPを用いた場合の測定法を例示する。サンプルを、真空乾燥器を用いて、80℃で48時間乾燥させ、その10mgをCHNコーダー（ヤナコ分析工業社製、MT-6型）で分析し、窒素含有量からPVPの質量割合を下記式で計算し求めた。

$$\text{PVPの質量割合（質量％）} = \text{窒素含有量（質量％）} \times 111 / 14$$

## 【0066】

## 8、中空糸膜の血液接触面の表面近傍層での親水性高分子の存在割合

親水性高分子としてPVPを用いた場合の測定法を例示する。測定は赤外線吸収法分析で行った。上記した親水性高分子の内、外表面の最表層における存在割合と同様の方法で準備した測定サンプルを使用し、表面近傍の測定はATR法、膜全体の測定は透過法で行った。ATR法は、内部反射エレメントとしてダイヤモンド45°を使用した方法により赤外吸収スペクトルを測定した。測定にはSPECTRA TECH社製IR $\mu$ s/SIRMを使用した。赤外吸収スペクトルにおける1675 cm<sup>-1</sup>付近のPVPのC=Oに由来するピークの吸収強度A<sub>p</sub>と1580 cm<sup>-1</sup>付近のポリスルホン系高分子に由来するピークの吸収強度A<sub>s</sub>の比A<sub>p</sub>/A<sub>s</sub>を求めた。ATR法においては吸収強度が測定波数に依存しているため、補正值としてポリスルホン系高分子のピーク位置 $\nu_s$ およびPVPのピーク位置 $\nu_p$ （波数）の比 $\nu_p/\nu_s$ を実測値にかけた。次の式で血液接触面の近傍層のPVPの存在割合を算出した。

表面近傍層での親水性高分子の存在割合（質量％）= C<sub>av</sub> × A<sub>p</sub> / A<sub>s</sub> ×  $\nu_p/\nu_s$   
ただし、C<sub>av</sub>は前記中空糸膜全体での親水性高分子含有率の測定方法で求めたPVP質量割合である。

## 【0067】

## 9、中空糸膜外表面の開孔率

中空糸膜外表面を10,000倍の電子顕微鏡で観察し写真（SEM写真）を撮影する。その画像を画像解析処理ソフトで処理して中空糸膜外表面の開孔率を求めた。画像解析処理ソフトは、例えばImage PRO Plus (Media

10

20

30

40

Cybernetics, Inc.)を使用して測定する。取り込んだ画像を孔部と閉塞部が識別されるように強調・フィルタ操作を実施する。その後、孔部をカウントし、孔内部に下層のポリマー鎖が見て取れる場合には孔を結合して一孔とみなしてカウントする。測定範囲の面積(A)、および測定範囲内の孔の面積の累計(B)を求めて開孔率( $\%$ ) $=B/A \times 100$ で求めた。これを10視野実施してその平均を求めた。初期操作としてスケール設定を実施するものとし、また、カウント時には測定範囲境界上の孔は除外しないものとする。

【0068】

#### 10、中空糸膜外表面の開孔部の平均孔面積

前項と同様にカウントし、各孔の面積を求めた。また、カウント時には測定範囲境界上の孔は除外した。これを10視野実施してすべての孔面積の平均を求めた。

【0069】

#### 11、中空糸膜の偏肉度

中空糸100本の断面を200倍の投影機で観察する。一視野中最も膜厚差がある一本の糸断面について、最も厚い部分と最も薄い部分の厚さを測定した。

偏肉度=最薄部/最厚部

偏肉度=1で膜厚が完璧に均一となる。

【0070】

#### 12、血液リークテスト

クエン酸を添加し、凝固を抑制した37℃の牛血液を、血液浄化器に200mL/minで送液し、20mL/minの割合で血液をろ過する。このとき、ろ液は血液に戻し、循環系とする。60分間後に血液浄化器のろ液を採取し、赤血球のリークに起因する赤色を目視で観察する。この血液リーク試験を各実施例、比較例ともに30本の血液浄化器を用い、血液リークしたモジュール数を調べる。

【0071】

#### 13、中空糸膜の固着性

中空糸約10,000本を束ね、30mmφ~35mmφのモジュールケースに装てんし、2液系ポリウレタン樹脂にて封止してモジュールを作成した。各水準5本リークテストを実施し、ウレタン樹脂封止不良となったモジュールの本数をカウントした。

【0072】

#### 14、中空糸膜の残血性

膜面積1.5m<sup>2</sup>のモジュールの透析液側を生理食塩水で満たし、健康人から採取したヘパリン加血200mlを血液バッグに詰め、血液バッグとモジュールをチューブで連結し、37℃で血液流速100ml/min、1時間循環する。循環開始前と循環60分との血液をサンプリングし、白血球数、血小板数を測定する。測定した値はヘマトクリットの値で補正する。

補正值=測定値(60分)×ヘマトクリット(0分)/ヘマトクリット(60分)

補正值から白血球と血小板の変化率を算出する。

変化率=補正值(60分)/循環開始前値×100

60分循環終了後、生理食塩水で返血し、残血している糸の本数を数えた。

【0073】

(実施例1)

ポリエーテルスルホン(住化ケムテックス社製、スミカエクスル4800P)17.6質量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製コリドンK-90)4.8質量%、ジメチルアセトアミド(DMAc)74.6質量%、RO水3質量%を50℃で均一に溶解し、ついで真空ポンプを用いて系内を-500mmHgまで減圧した後、溶媒等が蒸発して製膜溶液組成が変化しないように直ぐに系内を密閉し15分間放置した。この操作を3回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。製膜溶液を30μm、15μmの2段の焼結フィルターに順に通した後、65℃に加温したチューブインオリフィスノズルの外側スリットより吐出すると同時に、内部凝固液として予め-700mmHgで60分間脱気処理した15℃の45質量%DMAc水溶液を内液吐出孔より吐出し、紡糸管により外気と遮断された450mmの

10

20

30

40

50

乾式部を通過後、60℃のDMAc20質量%水溶液中で凝固させ、湿潤状態のまま総に巻き上げた。このとき中空糸膜の総への巻き上げ速度は75m/minであった。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均60μmであり、最大61μm、最小59μm、スリット幅の最大値、最小値の比は1.03、製膜溶液のドラフト比は1.06であった。該中空糸膜約10,000本の束の周りに中空糸束側表面がエンボス加工されたポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後27cmの長さに切断しバンドルとした。このバンドルを80℃熱水中で30分間×4回洗浄した。得られた湿潤バンドルを600rpm×5min間遠心脱液し、乾燥装置内の回転テーブルに12本×2段に中空糸膜束をセットし、オープン中に反射板を設置し均一加熱ができるような構造を有したマイクロ波発生装置により初期1.5kWのマイクロ波を照射するとともに真空ポンプにより前記乾燥装置内を7kPaに減圧し28分間乾燥処理を行った。続いてマイクロ波出力0.5kW、減圧度7kPaにて12分間乾燥処理を行った。さらにマイクロ波出力を0.2kWに落として同様に8分間乾燥処理を行い終了した。また、同時に遠赤外線照射を併用した。この時の中空糸膜束表面の最高到達温度は65℃で、乾燥後の中空糸膜の水分率は平均2質量%であった。得られた中空糸膜の内径は199.1μm、膜厚は28.5μmであった。紡糸工程中、中空糸膜が接触するローラーは表面が鏡面加工されたもの、ガイドはすべて表面が梨地加工されたものを使用した。

#### 【0074】

このようにして得られた中空糸膜を用いて血液浄化器を組み立て、リークテストを行った結果、中空糸同士の固着に起因するような接着不良は認められなかった。

#### 【0075】

該血液浄化器内にRO水を充填し25kGyの吸収線量でγ線を照射し架橋処理を行った。γ線照射後の血液浄化器より中空糸膜を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量は4ppmであり問題ないレベルであった。また、血液浄化器より取り出した中空糸膜の外表面を顕微鏡にて観察したところ傷等の欠陥は観察されなかった。

#### 【0076】

また、クエン酸加新鮮牛血を血液流量200mL/min、ろ過速度10mL/minで血液浄化器に流したが、血球リークはみられなかった。中空糸外側から中空糸内側にろ過されたエンドトキシンは検出限界以下であり、問題ないレベルであった。その他の分析結果を表1に示した。

#### 【0077】

10

20

30

【表 1】

	実施 例 1	実施 例 2	実施 例 3	実施 例 4	比較 例 1	比較 例 2	比較 例 3	比較 例 4	比較 例 5
透水率 (ml/m <sup>2</sup> /hr/mmHg)	589	383	622	416	565	337	367	—	1210
バースト圧 (MPa)	0.6	0.7	1.1	0.9	0.6	0.6	0.6	—	0.7
偏肉度 (比)	0.75	0.90	0.83	0.87	0.76	0.73	0.71	—	0.88
血液リーク (本)	0	0	0	0	0	0	0	—	0
PVP溶出量 (ppm)	4	7	8	4	6	21	11	14	—
内表面最表層 PVPの存在割合 [A] (質量%)	25	22	35	30	18	45	39	28	—
内表面の表面近傍層 PVPの存在割合 (質量%)	11	12	17	18	4	26	21	9	—
外表面の最表層 PVPの存在割合 [B] (質量%)	36	27	39	40	19	41	23	57	—
[B] / [A]	1.44	1.23	1.11	1.33	1.06	0.91	0.59	2.04	—
膜中 PVP/PSf	4.3	3.9	7.6	3.9	2.5	13.2	8.8	10.5	—
外表面平均孔面積 (μm <sup>2</sup> )	0.6	0.5	0.8	0.6	0.4	0.3	0.4	0.2	0.1
外表面開孔率 (%)	18	19	13	19	20	11	12	5	9
含水率 (質量%)	2.0	2.8	1.7	1.7	3.4	4.5	2.6	1.9	0.5
ドーブ中 PVP/PSf	0.27	0.28	0.49	0.28	0.27	0.68	0.68	0.30	—
固着数 (本)	0	0	0	0	0	17	0	30	0
エンドトキシン透過	ND	ND	ND	ND	ND	有	ND	—	ND
不溶成分	有	有	有	有	有	有	有	無	無
残血性	○	○	○	○	×	○	○	—	×
ブライミング性	○	○	○	○	○	○	×	—	×

## 【0078】

## (比較例 1)

紡糸原液をポリビニルピロリドン (BASF社製コリドン K-90) 2.4 質量%、ジメチルアセトアミド (DMAc) 77 質量%に変更し、乾式部長さを 700 mm に変更した以外は実施例 1 と同様にして湿潤中空糸膜を得た。得られた中空糸膜は実施例 1 と同様にして洗浄処理を行い、60℃の温風乾燥器中で乾燥処理を行った。得られた中空糸膜の含水率は 3.4 質量%、内径は 199.5 μm、膜厚は 29.8 μm であった。得られた中空糸膜束および血液浄化器の特性を表 1 に示す。比較例 1 の中空糸膜は残血性が悪かったが、これは内表面の表面近傍の PVP の存在割合が低いために推測する。

## 【0079】

## (比較例 2)

実施例 1 において、PVP (BASF社製コリドン K-90) の仕込み量を 12.0 質量%、ジメチルアセトアミドを 67.4 質量%とした以外は実施例 1 と同様にして紡糸原液を得た。また、中空形成剤の温度コントロールを行わなかったこと、洗浄処理を行わなかったこと、中空糸膜束の乾燥処理を比較例 1 と同様にした以外は、実施例 1 と同様にして中空糸膜束および血液浄化器を得た。得られた中空糸膜束および血液浄化器の特性を

表1に示す。本比較例で得られた中空糸膜は、内表面の最表層のPVP存在割合が高くPVPの溶出量が高かった。また、中空糸膜外表面の親水性高分子含量が多いためエンドトキシンの血液側への透過がみられた。

【0080】

(比較例3)

比較例2において、熱水洗浄回数を6hrに変更する以外は、比較例2と同様にして中空糸膜束および血液浄化器を得た。得られた中空糸膜束および血液浄化器の特性を表1に示す。本比較例で得られた中空糸膜束は、外表面の最表層のPVPの存在割合が低く、外表面の親水性が低いためプライミング性が劣っていた。

【0081】

(実施例2)

ポリエーテルスルホン(住化ケムテックス社製、スミカエクセル4800P)18.8質量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製コリドンK-90)5.2質量%、ジメチルアセトアミド(DMAc)71.0質量%、水5質量%を50℃で溶解し、ついで真空ポンプを用いて系内を-700mmHgまで減圧した後、溶媒等が揮発して製膜溶液組成が変化しないように直ぐに系内を密閉し10分間放置した。この操作を3回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。得られた製膜溶液を15μm、15μmの2段のフィルターに通した後、70℃に加温したチューブインオリフィスノズルの外側スリットより吐出すると同時に、内部凝固液として予め-700mmHgで2時間脱気処理した10℃の55質量%DMAc水溶液を内液吐出孔より吐出し、紡糸管により外気と遮断された330mmのエアギャップ部を通過後、60℃の水中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均45μmであり、最大45.5、最小44.5μm、スリット幅の最大値、最小値の比は1.02、ドラフト比は1.06、乾式部の絶対湿度は0.12kg/kg乾燥空気であった。凝固浴から引き揚げられた中空糸膜は85℃の水洗槽を45秒間通過させ溶媒と過剰の親水性高分子を除去した後巻き上げた。このときの中空糸膜の繰への巻き上げ速度は65m/minであった。該中空糸膜約10,000本の束の周りに実施例1と同様のポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、30℃の40vol%イソプロパノール水溶液で30分×2回浸漬洗浄し、水に置換した。このフィルムで包装された湿潤状態の中空糸膜束を600rpm×5min間遠心脱液を行い、乾燥装置内の回転テーブルに48本×2段にセットし、初期7kWのマイクロ波を照射するとともに乾燥装置内を5kPaに減圧し65分間乾燥処理を行った。続いてマイクロ波出力3.5kW、減圧度5kPaにて50分間乾燥処理を行った。さらにマイクロ波出力を2.5kWに落として同様に10分間乾燥処理を行い終了した。乾燥処理中の中空糸膜束表面の最高到達温度は65℃で含水率は平均2.8質量%であった。紡糸工程中の糸道変更のためのローラーは表面が鏡面加工されたものを使用し、固定ガイドは表面が梨地処理されたものを使用した。得られた中空糸膜の内径は200.5μm、膜厚は28.2μmであった。

【0082】

このようにして得られた中空糸膜を用いて血液浄化器を組み立て、リークテストを行った結果、中空糸同士の間隙に起因するような接着不良は認められなかった。

【0083】

該血液浄化器内にRO水を充填、密閉した後、25kGyのγ線を照射し架橋処理を行った。γ線未照射後の血液浄化器より中空糸膜を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量は7ppmと良好であった。また、外表面を顕微鏡にて観察したところ傷等の欠陥は観察されなかった。

【0084】

牛血液を用いた血液リークテストでは血球リークはみられなかった。また、エンドトキシン透過試験の結果、中空糸外側から中空糸内側にろ過されたエンドトキシンは検出限界以下であり、問題ないレベルであった。その他の分析結果を表1に示した。

【0085】

(比較例4)

10

20

30

40

ポリエーテルスルホン（住化ケムテックス社製、スミカエクセル7800P）23質量%、PVP（BASF社製コリドンK-30）7質量%、DMAc 67質量%、水3質量%を50℃で溶解し、ついで真空ポンプを用いて系内を-500mmHgまで減圧した後、溶媒等が揮発して製膜溶液組成が変化しないように直ぐに系内を密閉し30分間放置した。この操作を2回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。得られた製膜溶液を30μm、30μmの2段のフィルターに通した後、50℃に加温したチューブインオリフィスノズルの外側スリットより吐出すると同時に、チューブインオリフィスノズルの内液吐出孔より内部凝固液として予め減圧脱気した50℃の50質量%DMAc水溶液を吐出し、紡糸管により外気と遮断された350mmのエアギャップ部を通過後、50℃水中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均45μmであり、最大45.5μm、最小44.5μm、スリット幅の最大値、最小値の比は1.02、ドラフト比は1.06、乾式部の絶対湿度は0.07kg/kg乾燥空気であった。凝固浴から引き揚げられた中空糸膜は85℃の水洗槽を45秒間通過させ溶媒と過剰の親水性高分子を除去した後巻き上げた。このときの中空糸膜の繰への巻き上げ速度は80m/minであった。得られた10,000本の中空糸膜束は洗浄を行わず、そのまま60℃で18時間乾燥した。乾燥後の中空糸膜束には固着が観察され、血液浄化器を組立てる際、端部接着樹脂が中空糸膜間にうまく入らず血液浄化器を組み立てることが出来ないものが多発した。分析結果を表1に示した。

【0086】

（比較例5）

ポリエーテルスルホン（住化ケムテックス社製スミカエクセル4800P）20質量%、トリエチレングリコール（三井化学社製）40質量%、及びN-メチル2-ピロリドン（三菱化学社製）40質量%を混合、攪拌して均一透明な製膜溶液を調製した。この製膜溶液を用いて中空形成材としてN-メチル2-ピロリドン/トリエチレングリコール/水=5/5/90を使用した以外は実施例2と同様にして中空糸膜を得た。中空糸膜の内径は195μm、膜厚は51.5μmであった。含水率は0.4質量%、疎水性高分子に対する親水性高分子の質量割合は0質量%であった。

【0087】

UV吸光度、UVバラツキ、中空糸膜の固着、エンドトキシン逆流などの問題はなかったが、血液透析膜として使用することはできなかった。中空糸膜中に親水性高分子を含まないため疎水性が強く、血中タンパク等が細孔内に目詰まりおよび膜面に堆積したことが原因と思われる。

【0088】

（実施例3）

ポリスルホン（アモコ社製P-3500）18.5質量%、ポリビニルピロリドン（BASF社製K-60）9質量%、ジメチルアセトアミド（DMAc）67.5質量%、水5質量%を50℃で溶解し、ついで真空ポンプを用いて系内を-300mmHgまで減圧した後、溶媒等が揮発して製膜溶液組成が変化しないように直ぐに系内を密閉し15分間放置した。この操作を3回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。得られた製膜溶液を15μm、15μmの2段のフィルターに通した後、40℃に加温したチューブインオリフィスノズルの外側スリットより吐出すると同時に、中空形成剤として予め減圧脱気した0℃、35質量%DMAc水溶液をチューブインオリフィスノズルの内側吐出孔より吐出し、紡糸管により外気と遮断された600mmのエアギャップ部を通過後、50℃の水中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均60μmであり、最大61μm、最小59μm、スリット幅の最大値、最小値の比は1.03、ドラフト比は1.01、乾式部の絶対湿度は0.06kg/kg乾燥空気であった。凝固浴から引き揚げられた中空糸膜は85℃の水洗槽を45秒間通過させ溶媒と過剰の親水性高分子を除去した後巻き上げた。このときの中空糸膜の繰への巻き上げ速度は90m/minであった。該中空糸膜10,500本の束を純水に浸漬し、121℃×1時間オートクレーブにて洗浄処理を行った。洗浄後の中空糸膜束の周りに実施例1と同様のポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、実施例1

10

20

30

40

50

と同様にして乾燥した。紡糸工程中の糸道変更のためのローラーは表面が鏡面加工されたものを使用し、固定ガイドは表面が梨地処理されたものを使用した。得られた中空糸膜の内径は $201.3\mu\text{m}$ 、膜厚は $44.2\mu\text{m}$ であった。

【0089】

このようにして得られた中空糸膜を用いて血液浄化器を組み立て、リークテストを行った結果、中空糸同士の固着に起因するような接着不良は認められなかった。

【0090】

該血液浄化器内にRO水を充填し $25\text{kGy}$ の吸収線量で $\gamma$ 線を照射し架橋処理を行った。 $\gamma$ 線照射後の血液浄化器より中空糸膜を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量は $8\text{ppm}$ であり問題ないレベルであった。また、外表面を顕微鏡にて観察したところ傷等の欠陥は観察されなかった。

【0091】

クエン酸加新鮮牛血を血液流量 $200\text{mL}/\text{min}$ 、ろ過速度 $10\text{mL}/\text{min}$ で血液浄化器に流したが、血球リークはみられなかった。また、中空糸外側から中空糸内側にろ過されたエンドトキシンは検出限界以下であり、問題ないレベルであった。その他の分析結果を表2に示した。

【0092】

(実施例4)

ポリスルホン(アモコ社製P-1700)17質量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製K-60)4.8質量%、ジメチルアセトアミド(DMAc)73.2質量%、水5質量%を $50^\circ\text{C}$ で溶解し、ついで真空ポンプを用いて系内を $-400\text{mmHg}$ まで減圧した後、溶媒等が揮発して製膜溶液組成が変化しないように直ぐに系内を密閉し30分間放置した。この操作を3回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。得られた製膜溶液を $15\mu\text{m}$ 、 $15\mu\text{m}$ の2段のフィルターに通した後、 $40^\circ\text{C}$ に加温したチューブインオリフィスノズルの外側スリットから吐出すると同時に、内部凝固液として減圧脱気された $0^\circ\text{C}$ の35質量%DMAc水溶液をチューブインオリフィスノズルの内側吐出孔より吐出し、紡糸管により外気と遮断された $600\text{mm}$ のエアギャップ部を通過後、 $50^\circ\text{C}$ の水中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均 $60\mu\text{m}$ であり、最大 $61\mu\text{m}$ 、最小 $59\mu\text{m}$ 、スリット幅の最大値、最小値の比は1.03、ドラフト比は1.01、乾式部の絶対湿度は $0.07\text{kg}/\text{kg}$ 乾燥空気であった。凝固浴から引き揚げられた中空糸膜は $85^\circ\text{C}$ の水洗槽を45秒間通過させ溶媒と過剰の親水性高分子を除去した後巻き上げた。このときの中空糸膜の総への巻き上げ速度は $90\text{m}/\text{min}$ であった。該中空糸膜10、700本の束を純水に浸漬し、 $121^\circ\text{C}\times 1$ 時間オートクレーブにて洗浄処理を行った。洗浄後の中空糸膜束の周りにポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、実施例2と同様にして乾燥した。紡糸工程中の糸道変更のためのローラーは表面が鏡面加工されたものを使用し、固定ガイドは表面が梨地処理されたものを使用した。得られた中空糸膜の内径は $201.2\mu\text{m}$ 、膜厚は $43.8\mu\text{m}$ であった。

【0093】

このようにして得られた中空糸膜を用いて血液浄化器を組み立て、リークテストを行った結果、中空糸同士の固着に起因するような接着不良は認められなかった。該血液浄化器内にRO水を充填し $25\text{kGy}$ の吸収線量で $\gamma$ 線を照射し架橋処理を行った。

【0094】

$\gamma$ 線照射後の血液浄化器より中空糸膜を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量 $4\text{ppm}$ であり問題ないレベルであった。また、外表面を顕微鏡にて観察したところ傷等の欠陥は観察されなかった。

【0095】

クエン酸加新鮮牛血を血液流量 $200\text{mL}/\text{min}$ 、ろ過速度 $10\text{mL}/\text{min}$ で血液浄化器に流したが、血球リークはみられなかった。また、中空糸外側から中空糸内側にろ過されたエンドトキシンは検出限界以下であり、問題ないレベルであった。その他の分析結果を表2に示した。

10

20

30

40

## 【産業上の利用可能性】

【0096】

本発明のポリスルホン系中空糸膜は、安全性や性能の安定性が高く、かつモジュール組み立て性に優れており、慢性腎不全の治療に用いる高透水性能を有する中空糸型血液浄化器用として好適であり産業界に寄与することが大である。

## 【要約】

【課題】 安全性や性能の安定性が高く、かつモジュール組み立て性に優れており、慢性腎不全の治療に用いる高透水性能を有する血液浄化器用として好適であるポリスルホン系中空糸膜を提供する。

【解決手段】 本発明は、親水性高分子を含有するポリスルホン系中空糸膜において、中空糸膜よりの親水性高分子の溶出量が10ppm以下であり、かつ中空糸膜血液接触側表面の最表層の親水性高分子の存在割合が20～40質量%であり、かつ中空糸膜における血液接触側表面の表面近傍層の親水性高分子の存在割合が5～20質量%であり、かつ中空糸膜における血液接触側と反対表面の最表層の親水性高分子の存在割合が25～50質量%であり、かつ内表面の最表層の親水性高分子の存在割合の1.1倍以上であるポリスルホン系選択透過性中空糸膜を得る。

【選択図】 なし



## フロントページの続き

- (72)発明者 加藤 典昭  
滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡績株式会社 総合研究所内
- (72)発明者 柴野 博史  
大阪府大阪市北区堂島浜二丁目2番8号 東洋紡績株式会社 本社内
- (72)発明者 野瀬 克彦  
大阪府大阪市北区堂島浜二丁目2番8号 東洋紡績株式会社 本社内

審査官 中野 孝一

- (56)参考文献 特開2000-254222 (JP, A)  
特開2000-157852 (JP, A)  
特開平11-309355 (JP, A)  
特開平11-169690 (JP, A)  
特開平10-180058 (JP, A)  
特開平7-289866 (JP, A)  
特開平6-296686 (JP, A)  
特開平6-165926 (JP, A)
- (58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, DB名)  
B01D61/00-71/82, 510

**\* NOTICES \***

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

**CLAIMS**

---

(57) [Claim(s)]

[Claim 1]

In the polysulfone system hollow fiber which becomes considering polysulfone system resin and a hydrophilic macromolecule as a principal component,

(b) Make abundance of the hydrophilic macromolecule of the outermost layer of the blood contact side front face in a polysulfone system hollow fiber into 1.1 or more times to the abundance of the hydrophilic macromolecule of the layer near the front face of this blood contact side front face.

(b) Make abundance of the hydrophilic macromolecule of the outermost layer on the front face of opposite into 1.1 or more times to the abundance of the abundance of the hydrophilic macromolecule of the outermost layer of a blood contact side front face the blood contact side in a polysulfone system hollow fiber.

The polysulfone system permselectivity hollow fiber characterized by preparing a range in the rate of the abundance of a hydrophilic macromolecule also to each class to say.

[Claim 2]

The polysulfone system permselectivity hollow fiber according to claim 1 to which the depth is targetted the thing to 10nm by the depth targetting the thing to 1000-1500nm (1-1.5 micrometers) in the layer near the front face from a blood contact front face from a blood contact front face with the outermost layer of the blood contact side front face in a polysulfone system hollow fiber.

[Claim 3]

The polysulfone system permselectivity hollow fiber according to claim 1 to 2 to which abundance of the hydrophilic macromolecule in a polysulfone system hollow fiber is characterized by being 25 to 50 mass % in five to 20 mass %, and a blood contact side and the outermost layer part on the front face of opposite in the outermost layer part of a blood contact side front face by part for 20 to 40 mass %, and the layer near the front face.

[Claim 4]

The polysulfone system permselectivity hollow fiber according to claim 1 to 3 characterized by using 99 to polysulfone system resin 80 mass %, and the hydrophilic macromolecule 1 - 20 mass % as a principal component.

[Claim 5]

The polysulfone system permselectivity hollow fiber according to claim 1 to 3 characterized by a hydrophilic giant molecule being a polyvinyl pyrrolidone.

[Claim 6]

The polysulfone system permselectivity hollow fiber according to claim 1 to 5 characterized by

the elution volume from the hollow fiber of a hydrophilic macromolecule being 10 ppm or less.  
[Claim 7]

The polysulfone system permselectivity hollow fiber according to claim 1 to 6 to which hole density of a hollow fiber outside surface is characterized by being less than 25% 8% or more.  
[Claim 8]

Said hydrophilic macromolecule is a polysulfone system permselectivity hollow fiber according to claim 1 to 7 characterized by having constructed the bridge and having insolubilized in water.  
[Claim 9]

The polysulfone system permselectivity hollow fiber according to claim 1 to 8 characterized by using for blood purifiers.

## DETAILED DESCRIPTION

---

[Detailed Description of the Invention]

[Field of the Invention]

[0001]

Safety and the stability of this invention of the engine performance are high, and it is excellent in module assembly nature, and relates to the direction for use and its manufacture approach as the polysulfone system permselectivity hollow fiber suitable for especially blood purifiers, and blood purifier of that.

[Background of the Invention]

[0002]

In the blood purification therapy in a renal failure therapy etc., modules, such as the cellulose which is a natural material and cellulose diacetate which is the derivative, cellulose triacetate, hemodialyzer using the permeable membrane using macromolecules, such as polysulfone, polymethylmethacrylate, and a polyacrylonitrile, as synthetic macromolecule and ultrafiltration membrane as separation material, a hemofiltration machine, or a hemodialysis filter, are widely used in order to remove the urine toxin in blood, and wastes. The module using especially the film of a hollow filament mold as separation material has a still higher significance in advantages, such as productivity at the time of modular production, to the dialyzer field in reduction of extracorporeal circulation blood volume, and the height of the matter removal effectiveness in blood.

[0003]

Polysulfone system resin with permeable ability high as what agreed most in the advance of a dialysis technique in the above-mentioned film material attracts attention. However, when semipermeable membrane is made from a polysulfone simple substance, since polysulfone system resin is hydrophobicity, it is lacking in compatibility with blood, and since an air lock phenomenon is caused, it cannot use for blood processing as it is.

[0004]

As the solution approach of the above-mentioned technical problem, a hydrophilic macromolecule is blended with polysulfone system resin, a film is produced, and the approach of giving a hydrophilic property to the film is proposed. For example, the approach of blending polyhydric alcohol, such as a polyethylene glycol, is indicated (for example, the patent reference 1, 2 reference).

[Patent reference 1] JP,61-232860,A

[Patent reference 2] JP,58-114702,A

[0005]

Moreover, the approach of blending a polyvinyl pyrrolidone is indicated (for example, the patent reference 3, 4 reference).

[Patent reference 3] JP,5-54373,B

[Patent reference 4] JP,6-75667,B

[0006]

The technical problem described above by the above-mentioned approach is solved. However, in the hydrophilic-property-ized technique by blending a hydrophilic macromolecule, the membranous ability of a hollow fiber influences greatly with the concentration of the hydrophilic macromolecule which exists in the film inside in contact with blood, and the film external surface of an opposite side, and the optimization becomes important. For example, although haemocompatibility is securable by raising the hydrophilic macromolecule concentration of a film inside, since the elution volume to the blood of this hydrophilic macromolecule will increase and the side effect and complication at the time of long-term dialysis will happen by are recording of this eluted hydrophilic macromolecule if this surface concentration becomes high too much, it is not desirable.

[0007]

When possibility that the high endotoxin ( inner poison system ) of the hydrophilic property include in dialysing fluid when the concentration of the hydrophilic macromolecule which exist in the film external surface of an opposite side be too high infiltrate into a blood side increase , and it lead to cause side effects , such as generation of heat , on the other hand or the film be dry , the hydrophilic macromolecule which exist in a film outside surface intervene , hollow fibers adhere and ( fixing ) carry out , and the new technical problem of module assembly nature get worse be cause . On the contrary, although it is desirable to make low the amount of hydrophilic macromolecules which exists in a membranous outside surface at the point of suppressing permeation by the side of the blood of endotoxin Since familiarity by the physiological saline used since it is humid becomes low in case the hollow fiber bundle dried after the module assembly for the assembly is returned to a damp or wet condition, since the hydrophilic property of an outside surface becomes low Since it leads to generating of the technical problem said that the priming nature which is the purge nature of the air of the chip box of this humid actuation falls, it is not desirable.

[0008]

The approach of making it into at least 1.1 or more times of the rate of a mass ratio of the hydrophilic macromolecule with which the rate of a mass ratio of the hydrophilic macromolecule which makes the specific range concentration of the hydrophilic macromolecule which exists in the compact layer of the internal surface of a hollow fiber as a policy of the above-mentioned technical-problem solution, and exists in the above-mentioned compact layer of an internal surface exists in an outside-surface layer is indicated (patent reference 5 reference). That is, the above-mentioned technique is a technique of the thought which suppresses generating of fixing of the hollow fibers generated when raise the rate of a mass ratio of the hydrophilic macromolecule which exists in the compact layer front face of an internal surface, haemocompatibility is improved, the rate of a mass ratio of the hydrophilic macromolecule which exists in an outside surface conversely is made low and the film is dried. The problem lead to generating of the technical problem said that the priming nature which is another technical

problem described above in order that the rate of a mass ratio of the hydrophilic macromolecule which exists in an outside surface might pass low falls although the technical problem with which the endotoxin ( inner poison system ) contained in the dialysing fluid which is one of the technical problems which were described above with this technique in addition to this technical problem infiltrates into a blood side is also improved is left behind , and the improvement is required .

[Patent reference 5] JP,6-165926,A  
[0009]

Moreover, although it is the hollow fiber of homogeneous membrane structure, when the abundance of the hydrophilic macromolecule in the internal surface, outside surface, and film pars intermedia of a hollow fiber of a hydrophilic macromolecule near [ by which the quantum was carried out with the infrared absorption method ] the front face specifies, the method of improving the technical problem with which the endotoxin (inner poison system) contained in the dialysing fluid which is one of the above mentioned technical problems infiltrates into a blood side is indicated (for example, patent reference 6 reference). Although one of the above-mentioned technical problems improves with this technique, when it uses for the therapy which heightens fluid pressure rather than the former, such as hemodialysis filtration, especially -- the technical problem said that priming nature falls is not solved, and pressure resistance runs short since the diameter of puncturing of a hollow fiber outside surface is large -- there is a fear of a hollow fiber being damaged, for example like said technique.

[Patent reference 6] JP,2001-38170,A  
[0010]

Furthermore, haemocompatibility and the method of improving the elution volume to the blood of a hydrophilic macromolecule are indicated by specifying the surface abundance of the hydrophilic macromolecule of the internal surface of a hollow fiber (for example, seven to patent reference 9 reference).

[Patent reference 7] JP,6-296686,A  
[Patent reference 8] JP,11-309355,A  
[Patent reference 9] JP,2000-157852,A  
[0011]

the above-mentioned technique -- any -- although -- about the rate of an abundance ratio of the hydrophilic macromolecule of the outside surface of the opposite side of a hollow fiber, reference is not made at all, and all the technical problems by the rate of an abundance ratio of the hydrophilic macromolecule of said outside surface carried out cannot be improved.

[0012]

About the technical problem with which endotoxin (inner poison system) infiltrates into a blood side among the above-mentioned technical problems, endotoxin has the hydrophobic part in the molecule, and the approach using the property of being easy to stick to a hydrophobic ingredient is indicated (for example, patent reference 10 reference). That is, it can attain by making the ratio of the hydrophilic macromolecule to the hydrophobic macromolecule in the outside surface of a hollow fiber 5 - 25%. To be sure, although this approach is an approach desirable as an approach of suppressing permeation by the side of the blood of endotoxin, in order to give this property, it needs to remove the hydrophilic macromolecule which exists in a membranous outside surface by washing, and this washing takes the great processing time to it, and it is economically disadvantageous. For example, in the example of the above-mentioned patent, shower washing with 60-degree C warm water and washing with 110-degree C hot water are performed over

every 1 hour, respectively.

[Patent reference 10] JP,2000-254222,A

[0013]

Moreover, although it is desirable to make low the amount of hydrophilic macromolecules which exists in a membranous outside surface at the point of suppressing permeation by the side of the blood of endotoxin Since familiarity by the physiological saline used since it is humid becomes low in case the hollow fiber bundle dried after the module assembly for the assembly is returned to a damp or wet condition, since the hydrophilic property of an outside surface becomes low Since it leads to generating of the technical problem said that the priming nature which is the purge nature of the air of the chip box of this humid actuation falls, it is not desirable. As an approach of improving this point, the approach of blending hydrophilic compounds, such as a glycerol, is indicated (for example, the patent reference 11, 12 reference). However, in order that a hydrophilic compound may commit this approach as a foreign matter at the time of dialysis and this hydrophilic compound may tend to receive degradation of photodegradation etc., a bad influence is led to modular preservation stability etc. at technical problems, such as \*\*\*\*\*.

Moreover, the technical problem that adhesion inhibition of the adhesives when fixing a hollow fiber bundle to a module in a module assembly is caused also occurs.

[Patent reference 11] JP,2001-190934,A

[Patent reference 12] The patent No. 3193262 official report

[0014]

As an approach of avoiding fixing of the hollow fibers which are another above-mentioned technical problem, the approach of making hole density of a membranous outside surface 25% or more is indicated (for example, above-shown patent reference 6 and patent reference 13 reference). To be sure, although this approach is an approach desirable as an approach of avoiding fixing, since hole density is high, film reinforcement becomes low and it has the problem of leading to technical problems, such as blood leak. Especially, although the thing of the abstract structure of preparing a precise barrier layer in the internal surface of a hollow fiber is indicated by the patent reference 13, the detailed technical matter about the ratio of the abundance of the detailed structure about the outermost layer and the layer near the front face of a blood contact side front face and a hydrophilic macromolecule is not shown in it at all.

[Patent reference 13] JP,7-289863,A

[0015]

On the other hand, the approach which value[ specific ]-ized the membranous hole density and the hole area of an outside surface is indicated (for example, patent reference 14 reference).

[Patent reference 14] JP,2000-140589,A

[Description of the Invention]

[Problem(s) to be Solved by the Invention]

[0016]

Safety and the stability of this invention of the engine performance are high, and it is excellent in module assembly nature, and is to offer the polysulfone system permselectivity hollow fiber suitable for especially blood purifiers.

[Means for Solving the Problem]

[0017]

In the polysulfone system hollow fiber which becomes considering polysulfone system resin and a hydrophilic macromolecule as a principal component as a result of examining this invention wholeheartedly, in order to solve the above-mentioned technical technical problem,

(b) Make abundance of the hydrophilic macromolecule of the outermost layer of the blood contact side front face in a polysulfone system hollow fiber into 1.1 or more times of the abundance of the hydrophilic macromolecule of the layer near the front face of the said blood contact side front face.

(b) Make abundance of the hydrophilic macromolecule of the outermost layer on the front face of opposite into 1.1 or more times to the abundance of the hydrophilic macromolecule of the outermost layer of a blood contact side front face the blood contact side in a polysulfone system hollow fiber.

The above-mentioned technical problem is solvable by considering as the polysulfone system permselectivity hollow fiber to say and which prepared the range in the rate of the abundance of a hydrophilic macromolecule also to each class. as a detailed embodiment -- the abundance of the hydrophilic macromolecule of the outermost layer of this blood contact side front face -- usually -- five to 60 mass % -- proper -- ten to 50 mass % -- it is 20 to 40 mass % more preferably. The range of the abundance of the hydrophilic macromolecule of the layer near the front face which adjoins it is usually about two to 37 mass % extent, and is 5 - 20 mass % extent the optimal. Furthermore, in the abundance of the hydrophilic macromolecule of a blood contact side and the outermost layer on the front face of opposite, to the abundance of the hydrophilic macromolecule of the outermost layer of a blood contact side front face, since it is 1.1 or more times, if there is abundance in the outside surface of the hollow fiber of a hydrophilic macromolecule a 25-50 mass % grade, it is sufficient. Allocation of the proper abundance of these each class can also take into consideration the point that the elution from the hollow fiber of a hydrophilic macromolecule makes it 10 ppm or less, and it can opt for it.

[Effect of the Invention]

[0018]

The polysulfone system hollow fiber of this invention has safety and the high stability of the engine performance, and it excels in module assembly nature, and there is an advantage suitable as an object for hemodialysis method hollow filament mold blood purifiers which has the high water permeability ability used for the therapy of chronic renal failure to say.

[Best Mode of Carrying Out the Invention]

[0019]

Hereafter, this invention is explained to a detail.

The hollow fiber used for this invention has the description at the place which consists of polysulfone system resin containing a hydrophilic macromolecule. When an example is given, polysulfone resin and polyether sulphone resin with the repeat unit shown by \*\* 1 and \*\* 2 are widely marketed as polysulfone system resin, and although the polysulfone system resin in this invention is especially the generic name of the resin which has sulfone association and it is not limited, since acquisition is also easy, they are desirable.

[Formula 1]

[Formula 2]

[0020]

Although the hydrophilic giant molecules in this invention are materials, such as a polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, a polyvinyl pyrrolidone, a carboxymethyl cellulose, a polypropylene glycol, a glycerol, starch, and its derivative, they are embodiments with more desirable than profit safety according to claim 4 and economical efficiency using a polyvinyl pyrrolidone. As molecular weight of a polyvinyl pyrrolidone, the thing of weight average molecular weight 10,000-1,500,000 can be used. The thing of the molecular weight 9,000 specifically marketed from BASF A.G. (K17), In order to acquire the application which it is desirable to use 45,000 (K30), 450,000 (K60), 900,000 (K80), and 1,200,000 (K90) like the following, and it makes the purpose, a property, and structure You may use independently, respectively and two kinds of same resin with which molecular weight differs, or different resin of a class may be suitably used combining two or more sorts.

[0021]

In this invention, making abundance of the hydrophilic macromolecule of the outermost layer of the blood contact side front face in the above-mentioned (b) polysulfone system hollow fiber into 1.1 or more times of the abundance of the hydrophilic macromolecule of the layer near the front face of the said blood contact side front face The range of the abundance of the hydrophilic macromolecule of the layer near the front face with which making abundance of the amount of hydrophilic macromolecules of a making [ than the layer near the front face / more ]-abundance of hydrophilic macromolecule of the outermost surface surface layer into optimal 20 to 40 mass % adjoins it needs making it exist in the range of about two to 37 mass % extent. Making proper abundance of the hydrophilic macromolecule of the layer near the front face into 5 - 20 mass % extent in fact is based on this reason. Although it is permissible about a maximum of 10 times, it is possible that the spreading diffusion of a hydrophilic macromolecule moves from the outermost layer to the layer near the front face conversely, and saying also has the situation that manufacture of the hollow fiber of such structure becomes difficult, when the scale factor of a range becomes not much large more than it. The abundance of the hydrophilic macromolecule of the outermost layer of a blood contact side front face By [ which are depended on the count made into the about 1.1 to 10-time simple multiplier over the numeric value (five to 20 mass %) based on 5 which is the proper abundance of the hydrophilic macromolecule of the layer near the front face - 20 mass % ] calculating It means that it is possible to set the abundance of the amount of hydrophilic macromolecules of the outermost superficial layer of a blood contact side front face as the range of 20 - 40 mass % of optimum dose. As for the ratio, it is usually desirable to make a hydrophilic macromolecule exist by the about 1.2 to 3-time range depending on about 1.1 to 5 times and the case the optimal. In fact, the scale factor can be decided to be arbitration in



consideration of the engine performance of a hollow fiber. For example, if abundance (content) of the hydrophilic macromolecule of the layer near the front face is made into 5 mass [ of the lowest value ] %, the abundance (content) of the hydrophilic macromolecule of the outermost layer will also become being able to take within the limits of 20 - 40 mass % of the optimum dose which corresponds 4 to 8 times.

[0022]

If there is abundance in the outside surface of the hollow fiber of the above-mentioned hydrophilic macromolecule a 25-50 mass % grade, it is sufficient for making abundance of the hydrophilic macromolecule of the outermost layer on the front face of opposite into 1.1 or more times to the abundance of the hydrophilic macromolecule of the outermost layer of a blood contact side front face in this invention the blood contact side in the above-mentioned (b) polysulfone system hollow fiber, and it is desirable that they are 1.1 or more times of the abundance of the hydrophilic macromolecule of the outermost layer of an internal surface. If there is too little abundance of the hydrophilic macromolecule of an outside surface, since the amount of adsorption of the protein in blood to the supporters part of a hollow fiber increases, the fall of haemocompatibility or penetrable ability may take place. On the contrary, possibility that the endotoxin (endotoxin) contained in dialysing fluid infiltrates into a blood side if there is too much abundance of the hydrophilic macromolecule of an outside surface increases, when leading to causing side effects, such as generation of heat, or drying the film, the hydrophilic macromolecule which exists in a film outside surface may intervene, hollow fibers may fix, and the technical problem of module assembly nature getting worse may be caused.

[0023]

Although they will not be limited especially if the configuration rates in the film of the hydrophilic macromolecule to the polysulfone system resin in this invention are sufficient hydrophilic property for a hollow fiber, and the range which can give high water content, but they can be set as arbitration, its 1 - 20 mass % is desirable at a mass rate of a hydrophilic macromolecule to a profit according to claim 3, polysulfone system resin 80 - 99 mass %, and its 3 - 15 mass % is more desirable. The membranous hydrophilic grant effectiveness may be insufficient by under 1 mass %. On the other hand, if 20 mass % is exceeded, the hydrophilic grant effectiveness is saturated, and the elution volume from the film of a hydrophilic macromolecule increases, and the elution volume from the film of the below-mentioned hydrophilic macromolecule may exceed 10 ppm.

[0024]

If the desirable mode about aforementioned this invention is explained to a detail based on technical requirements, in the polysulfone system hollow fiber containing a hydrophilic macromolecule, it will be called the polysulfone system permselectivity hollow fiber characterized by being satisfied with coincidence of the following property.

- (1) The elution from the hollow fiber of the above-mentioned hydrophilic macromolecule is 10 ppm or less.
- (2) The abundance of the hydrophilic macromolecule of the outermost layer of the blood contact side front face in the above-mentioned polysulfone system hollow fiber is 20 to 40 mass %.
- (3) The abundance of the hydrophilic macromolecule of the layer near the front face of the blood contact side front face in the above-mentioned polysulfone system hollow fiber is five to 20 mass %.
- (4) The abundance of the hydrophilic macromolecule of the blood contact side in the above-mentioned polysulfone system hollow fiber and the outermost layer on the front face of opposite

is 25 to 50 mass %, and they are 1.1 or more times of the abundance of the hydrophilic macromolecule of the outermost layer of an internal surface.

[0025]

In this invention, it is desirable that the elution volume from the hollow fiber of (1) hydrophilic-property macromolecule is 10 ppm or less as aforementioned (requirements 1). When this elution volume exceeds 10 ppm, the side effect and complication by long-term dialysis by this eluted hydrophilic macromolecule may happen. The approach of satisfying this property can be attained by optimizing making the configuration rate of a hydrophilic macromolecule for example, to a hydrophobic macromolecule into the above-mentioned range, and the film production conditions of a hollow fiber etc.

[0026]

In this invention, it is desirable that the abundance of the hydrophilic macromolecule of the outermost layer of the blood contact side front face in (2) polysulfone system hollow fiber is 20 - 40 mass % as aforementioned (requirements 2). Once, as for the rate of the optimal abundance for attaining the effectiveness of this invention proper, although it can be broadly set as arbitration like 10 - 50 mass % like [ the abundance of the hydrophilic macromolecule of the outermost layer of the blood contact side front face in a polysulfone system hollow fiber ] five to 60 mass %, what uses 60 to polysulfone system resin 80 mass %, and the hydrophilic macromolecule 20 - 40 mass % as a principal component is desirable. Residual blood after haemocompatibility gets worse low, lock out of the hollow fiber by the thrombus which the coagulation of blood becomes easy to generate and this solidified on the hollow fiber front face occurs, the separability ability of a hollow fiber falls or the hydrophilic property on the front face of a hollow fiber in contact with blood uses it for hemodialysis may increase in number under by 20 mass %. More than 21 mass % of the abundance of the hydrophilic macromolecule of the outermost layer of a hollow fiber internal surface is more desirable, more than its 22 mass % is still more desirable, and more than its 23 mass % is still more desirable. On the other hand, when 40 mass % is exceeded, the hydrophilic macromolecule eluted into blood may increase and the side effect and complication by long-term dialysis by the this eluted hydrophilic macromolecule may happen. Below 39 mass % of the abundance of the hydrophilic macromolecule of the outermost layer of a hollow fiber internal surface is more desirable, below its 38 mass % is still more desirable, and below its 37 mass % is still more desirable.

[0027]

In this invention, it is desirable that the abundance of the hydrophilic macromolecule of the layer near the front face of the blood contact side front face in (3) polysulfone system hollow fiber is 5 - 20 mass % as aforementioned (requirements 3). Although what uses the range of 60 to polysulfone system resin 99 mass %, and the hydrophilic macromolecule 1 - 40 mass % as a principal component can set the abundance of the hydrophilic macromolecule of the layer near the front face of the blood contact side front face in the above-mentioned polysulfone system hollow fiber of this invention as arbitration, as for the abundance of a proper hydrophilic macromolecule, it is desirable that it is five to 20 mass %. 7 - 18 mass % is more desirable ordinarily. Although the one higher than the point of haemocompatibility of the abundance of the hydrophilic macromolecule of the outermost layer of the blood contact side front face in a polysulfone system hollow fiber is desirable as above-mentioned, if this existence rate increases, since it will become the phenomenon of the antinomy that the elution volume of the hydrophilic macromolecule to blood increases, in consideration of the proper range, 20 - 40 mass % extent will be decided on.

[0028]

On the other hand, although it can be taken comparatively broadly with 1 - 40 mass % which is the abundance of the hydrophilic macromolecule of the outermost layer, if abundance of the hydrophilic macromolecule of the layer near the hollow fiber internal surface is made into outermost layer 30 mass % and layer 35 near front face mass %, the spreading diffusion to the outermost layer of a hydrophilic macromolecule becomes active, and the abundance of the hydrophilic macromolecule of the outermost layer will accumulate it, and is not, for example, more desirable [ abundance / than the outermost layer ] than a predetermined design value. [ many ] if the device in which it supplies at any time by spreading diffusion etc. an exhausted part of the hydrophilic macromolecule in the outermost layer is considered in short, the abundance of the hydrophilic macromolecule in the layer near the front face will be a value comparatively lower than the outermost superficial layer -- below 19 mass % is more desirable once, and below 18 mass % is still more desirable. Moreover, since supply of a hydrophilic macromolecule to the outermost layer will not be performed if there is too little abundance of the hydrophilic macromolecule near the hollow fiber internal surface, the stability of the solute removal engine performance or haemocompatibility with the passage of time may fall. Therefore, more than 6 mass % of the abundance of the hydrophilic macromolecule near the hollow fiber internal surface is more desirable as an optimal amount, and more than its 7 mass % is still more desirable. As for the abundance of the hydrophilic macromolecule near [ this ] the front face, it is more common than the average abundance which consists of the polysulfone system macromolecule 80 - 99 mass %, and one to hydrophilic macromolecule 20 mass % which constitute the hollow fiber of this invention shown in a paragraph (0026) that it is a little high.

[0029]

This requirement 3 is a factor for overthrowing the above-mentioned phenomenon of an antinomy and attaining optimization of the above-mentioned phenomenon on the advanced level which was not able to reach with the conventional technique, and is one of the new descriptions of this invention. That is, the abundance of the hydrophilic giant molecule of the outermost layer of the hollow fiber which governs haemocompatibility was set as the minimum level which haemocompatibility can discover. However, in the abundance of this outermost layer, early haemocompatibility is eluted into blood, although the hydrophilic macromolecule which exists in this outermost layer is little-by-little, if long-term dialysis is carried out, although it can be satisfied, and the technical problem that steps and haemocompatibility fall with progress of dialysis generates it. It improves by specifying the abundance of the hydrophilic macromolecule of the layer near the front face of a blood contact side front face [ in / for the durability of this haemocompatibility / the above-mentioned polysulfone system hollow fiber ]. By specifying the abundance of the hydrophilic macromolecule of the layer near the front face, it completes by the technical thought of securing the durability fall of the haemocompatibility that the haemocompatibility by the fall of the abundance of the hydrophilic macromolecule of the outermost layer by the elution of the hydrophilic macromolecule of the outermost layer to the blood by advance of dialysis gets worse with time, by migration to the outermost layer of the hydrophilic macromolecule which exists in the layer near the front face. Therefore, the abundance of the hydrophilic macromolecule of the layer near the front face of a blood contact side front face may become inadequate [ suppressing the fall of the durability of haemocompatibility ] under by 5 mass %. On the other hand, when 20 mass % is exceeded, the amount of the hydrophilic macromolecule eluted into blood may increase, and the side effect and complication by long-term dialysis may happen. Conventionally, there is no example which

solved the ingredient behavior based on the proper abundance of the hydrophilic macromolecule in the layer near the front face and the layer near the front face of this hollow fiber and its structure, and it is just based on this artificer's etc. new knowledge.

[0030]

In this invention, it is desirable that the abundance of the hydrophilic macromolecule of the blood contact side in (4) polysulfone system hollow fiber and the outermost layer on the front face of opposite is 25 - 50 mass % as aforementioned, and they are 1.1 or more times of the abundance of the hydrophilic macromolecule of the outermost layer of an internal surface (requirements 4). If there is too little abundance of the hydrophilic macromolecule of an outside surface, since the amount of adsorption of the protein in blood to the supporters part of a hollow fiber increases, the fall of haemocompatibility or penetrable ability may take place. Although it is also possible to consist of a thing of the macromolecule presentation which uses 90 to polysulfone system resin 40 mass %, and the hydrophilic macromolecule 10 - 60 mass % as a principal component once, in fact, more than 27 mass % of the abundance of the hydrophilic macromolecule of an outside surface is more desirable, and more than its 29 mass % is still more desirable. Moreover, in the case of the desiccation film, priming nature may get worse. On the contrary, possibility that the endotoxin (endotoxin) contained in dialysing fluid infiltrates into a blood side if there is too much abundance of the hydrophilic macromolecule of an outside surface increases, when leading to causing side effects, such as generation of heat, or drying the film, the hydrophilic macromolecule which exists in a film outside surface may intervene, hollow fibers may fix, and the technical problem of module assembly nature getting worse may be caused. Below 43 mass % of the abundance of the hydrophilic macromolecule in a hollow fiber outside surface is more desirable, and below its 40 mass % is still more desirable.

[0031]

Moreover, as for the abundance of the hydrophilic macromolecule of the outside-surface outermost layer, it is desirable as one of the requirements 4 that they are 1.1 or more times of the abundance of the hydrophilic macromolecule of the internal-surface outermost layer. The abundance of a hydrophilic macromolecule affects contraction of the hollow fiber after film production. That is, contraction of a hollow fiber becomes large as the abundance of a hydrophilic macromolecule becomes high. For example, when the abundance of the hydrophilic macromolecule of the internal-surface outermost layer is higher than the abundance of the hydrophilic macromolecule of the outside-surface outermost layer, by the difference in contraction by the side of an internal surface and an outside surface, a micro wrinkle may approach an internal-surface side, or a hollow fiber may fracture. Since it will become easy to deposit the protein in blood etc. on a film surface, for example when it is used for hemodialysis, and blood is poured if a wrinkle goes into an internal-surface side, it may lead to the problem of penetrable ability falling with time. Since it is such, it is desirable to make high abundance of the hydrophilic macromolecule by the side of an outside surface. Furthermore, the hollow fiber of this invention has a compact layer in an internal surface, and has the structure which an aperture expands gradually toward an outside surface. That is, since the direction of an outside-surface side has high voidage as compared with an internal-surface side, it has the property that contraction by the side of an outside surface becomes large more. When the effect of the hit is also considered, as for the abundance of the hydrophilic macromolecule of the outside-surface outermost layer, it is desirable that they are 1.1 or more times of the abundance of the hydrophilic macromolecule of the internal-surface outermost layer. They are 1.3 or more times still more preferably 1.2 or more times more preferably.

For said reason, although the higher one of the abundance of the hydrophilic macromolecule of the outside-surface outermost layer is desirable, if 2.0 times are exceeded, the content of the hydrophilic macromolecule to a polysulfone system macromolecule becomes high too much, and problems, such as fixing of the lack of on the strength or hollow fibers, back flow close of the endotoxin at the time of hemodialysis use, and hydrophilic macromolecule elution, may be caused. They are 1.7 or less times still more preferably 1.8 or less times still more preferably 1.9 or less times more preferably.

[0032]

Furthermore, it is a desirable embodiment to insolubilize a profit according to claim 8 and a hydrophilic macromolecule by constructing a bridge. It is arbitrary without limitation of the bridge formation approach, a bridge formation degree, etc. For example, as the bridge formation approach, although a gamma ray, an electron ray, heat, chemical bridge formation, etc. are mentioned, the residues, such as an initiator, are all the points that ingredient permeability is high, and bridge formation by the gamma ray or the electron ray is desirable especially.

[0033]

The solubility over dimethylformamide [ in / in the insolubilization in this invention / the film after bridge formation ] is said. That is, 1.0g of film after bridge formation is taken, and it dissolves in 100ml dimethylformamide, and visual observation of the existence of insoluble matter is carried out, and it is judged. When it is the module with which the module was filled up with liquid, after draining a sealing liquid first and then pouring pure water for 5 minutes by 500 mL/min on a dialysing fluid side stream way, pure water is poured for 5 minutes by 200 mL/min like a blood side stream way. The pure water of 200 mL/min is dipped and washing processing is ended so that the film may finally be penetrated from a blood side to a dialysing fluid side. A hollow fiber is taken out from the obtained module and let what carried out freeze-dry be a sample for unnecessary component measurement. Also in a desiccation hollow fiber module, same washing processing is performed, and it makes it the sample for measurement.

[0034]

Next, when the difference in the bilayer is seen, it is the two-layer structure by the concentration difference of a hydrophilic macromolecule, and since a hollow fiber is in the inclination which an aperture expands, generally it may serve as the two-layer structure which has a consistency difference in an outermost layer part and the part near the front face at the detail about the internal-surface outermost layer and the layer near the hollow fiber internal surface, as it goes to an outside surface from the compact layer of an internal surface. The thickness of this each class and its boundary line change to arbitration according to the manufacture conditions of a hollow fiber, and the structure of that layer also influences the engine performance somewhat. If it does so and the outermost layer and the layer near the front face will carry out from the situation which both layers moreover almost adjoin coincidence and is manufactured even if it guesses from the production process by the coagulation of a hollow fiber a bilayer forms once -- having -  
- \*\*\*\*\* -- even if things can be recognized, if a boundary sees the distribution curve of the abundance of the hydrophilic macromolecule over a bilayer so that it cannot draw a line vividly, a concentration difference may be in the bilayer resulting from the difference in the abundance of a hydrophilic macromolecule so that it may be connected in a successive line in many cases. Generally, since a fault is made to the distribution curve of the abundance of a hydrophilic macromolecule on the boundary of a bilayer, it will be technically impossible to assume that two discontinuous layers from which ingredient behavior is different are made. It is also possible not to fully act on a function in a design which the layer near the front face will call [ the outermost

layer ] 5 mass % by 40 mass %, for example if it carries out from the device in which a hydrophilic macromolecule carries out spreading diffusion from the layer near the front face to the outermost layer although five to 20 mass % has specified once it of the layer near 20 to 40 mass % and the front face as optimal range in the outermost layer in the abundance of a hydrophilic macromolecule. It is also important to design paying attention to the range of the abundance of the simple hydrophilic macromolecule which exists in a bilayer in short. The numeric value shown as the proper range value by mass % expressed to the abundance of both hydrophilic macromolecule is made into the basis of calculation. For example, between the bilayers which consist of the outermost surface and a layer near the front face, if 1.1 or more times is converted and calculated with the difference of mass % of the abundance of the hydrophilic macromolecule of a between at a bilayer The simple difference of the abundance (content) of the hydrophilic macromolecule of a bilayer can be called that in which spreading diffusion can do a hydrophilic macromolecule from the layer near the front face smoothly to the outermost layer if the difference in the difference of 5 - 25 mass % extent is in 1 - 35 mass % extent the optimal. For example, when the outermost layer is made into 32 mass %, the layer near the front face will be in the range of 7 - 27 mass % extent, and this will satisfy the requirements for extent of 1.1 to 10 times.

[0035]

In addition, like the after-mentioned, the abundance of the outermost layer of the hollow fiber of the above-mentioned hydrophilic macromolecule is measured and computed by the ESCA method, and calculates the absolute value of the abundance of the outermost layer part (a depth of several angstroms - dozens of Å from a surface) of a hollow fiber. Usually, by the ESCA method (outermost layer), the depth is more nearly measurable than a blood contact front face in the hydrophilic macromolecule (PVP) content to 10nm (100Å) extent. Moreover, it is what was measured by surface infrared spectroscopy (front face IR), and the abundance of the hydrophilic macromolecule of the layer near the front face evaluates the absolute value of the rate which exists in the range to the depth equivalent to hundreds of nm, and is more nearly measurable than a blood contact front face in an ATR method (layer near the front face) in the hydrophilic macromolecule content to depth extent of 1000-1500nm (1-1.5 micrometers). Both abundance differs in the existence location. Of course, it can be decided by a class, structure, grade, etc. of a hollow fiber whether to set the outermost layer and the layer near the front face as the object by recognizing what the depth of from a front face to a thing, and can be opted for it within the limits of the above-mentioned depth with careful attention to the point at arbitration.

[0036]

The abundance of the amount of hydrophilic macromolecules of an internal surface and an outside surface may be related also to the molecular weight of a hydrophilic macromolecule. For example, from the case where the polyvinyl sulfone of high molecular weight called about 1,200,000 molecular weight is used, if the polyvinyl pyrrolidone of with a molecular weight of about 450,000 low molecular weight is used, it will set to coagulation. In being [ of a polyvinyl pyrrolidone ] the solubility, that an elution volume is large, the reason spreading diffusion is large, etc. As compared with the abundance one to average mass rate 20 mass [ of a hydrophilic macromolecule ] % to a polysulfone system macromolecule, it is in the inclination that the thing of the concentration of a hydrophilic, relative comparatively high macromolecule can be manufactured, like 20 to outermost layer partial 40 mass %, and five to partial-near front face 20 mass %. For example, since the hollow fiber which uses together and manufactures that from which the molecular weight PVP15 mass [ of molecular weight 900,000 ] % and PVP5 mass [ of

molecular weight 45,000 extent ] % differs to polysulfone system resin 80 mass % also influences the abundance and the engine performance of PVP of that bilayer, designing a hollow fiber from this viewpoint also belongs under the category of this invention.  
[0037]

As an approach of attaining the above-mentioned requirements 2 in this invention, and 3 and 4, it can be made the range which described above the configuration rate of a hydrophilic macromolecule to a hydrophobic macromolecule, or can attain by optimizing the film production conditions of a hollow fiber etc., for example. It is desirable to consider as the two-layer structure which specifically has a consistency difference in an outermost layer part and the part near the front face in the compact layer formed in a hollow fiber internal-surface side. Namely, by making it range which mentions the mass rate and internal coagulation liquid concentration, and temperature of the polysulfone system macromolecule in a spinning undiluted solution, and a hydrophilic macromolecule later, although a detailed reason is not known A difference arises at the coagulation rate and/or phase separation rate of the outermost layer part of a hollow fiber internal surface, and the part near the front face, and I think that the soluble difference by the solvent/water of a polysulfone system macromolecule and a hydrophilic macromolecule will discover a property like requirements 2 and 3. Moreover, to requirements 4, rationalization of desiccation conditions is the important point. That is, in case the hollow fiber of a damp or wet condition is dried, the hydrophilic macromolecule which is dissolving in water moves to a front-face side from the interior of the hollow film with migration of water. Here, by using desiccation conditions which are mentioned later, a certain amount of rate can be given to migration of water, and passing speed can be made into homogeneity by the whole hollow fiber, and the hydrophilic macromolecule inside a hollow fiber moves to both the front-faces side promptly without spots. Since the direction of evaporation of the water from a film surface from an outside-surface side increases more than a hollow fiber internal-surface side more therefore, it is guessed that it is what the amount of the hydrophilic macromolecule which moves to an outside-surface side increases, and can attain the requirements 4 which are the descriptions of the hollow fiber of the invention in this application.

[0038]

As for the mass ratio of the hydrophilic macromolecule to the polysulfone system macromolecule in a dope, 0.1-0.6 are desirable. If there are too few PVP contents among a dope, it may be difficult to control the PVP abundance ratio in the film in the range of requirements 2, 3, and 4. Therefore, among a dope, as for a hydrophilic macromolecule / polysulfone system macromolecule, 0.15 or more are more desirable, 0.2 or more are still more desirable, 0.25 or more are still more desirable, and 0.3 especially or more are desirable. Moreover, if there are too many PVP contents among a dope, since the amount of PVP in the film also increases, it is necessary to strengthen washing after film production, and may lead to a cost rise. Therefore, among a dope, as for a PVP ratio, 0.57 or less are more desirable, and 0.55 or less are still more desirable.

[0039]

As internal coagulation liquid, the dimethylacetamide (DMAc) water solution of 15 - 70 mass % is desirable. When internal coagulation liquid concentration is too low, since the coagulation rate of an internal surface becomes quick, it may be hard coming to carry out control of the abundance of the hydrophilic macromolecule near the internal surface. Therefore, more than 20 mass % of internal coagulation liquid concentration is more desirable, more than its 25 mass % is still more desirable, and more than its 30 mass % is still more desirable. Moreover, when internal

coagulation liquid concentration is too high, the coagulation rate of an internal surface becomes slow and it may be hard coming to control the abundance of the hydrophilic macromolecule of the outermost surface. Therefore, below 60 mass % of internal coagulation liquid concentration is more desirable, below its 55 mass % is still more desirable, and below its 50 mass % is still more desirable. Furthermore, it is desirable to control whenever [ internal coagulation solution temperature ] at -20-30 degrees C. When whenever [ internal coagulation solution temperature ] is too low, the outermost surface solidifies immediately after the nozzle regurgitation, and it may be hard coming to control the abundance of the hydrophilic macromolecule near the internal surface. Whenever [ internal coagulation solution temperature ] has more desirable -10 degrees C or more, its 0 degrees C or more are still more desirable, and its 10 degrees C or more are still more desirable. Moreover, if whenever [ internal coagulation solution temperature ] is too high, since the difference of the membrane structure the internal-surface outermost layer and near the front face (roughness and fineness) will become large too much, it may be hard coming to control the abundance of the hydrophilic macromolecule the outermost surface and near the front face. Whenever [ internal coagulation solution temperature ] has more desirable 25 degrees C or less, and its 20 degrees C or less are still more desirable. Moreover, when internal coagulation liquid is breathed out from a nozzle by setting whenever [ internal coagulation solution temperature ] as said range, it can control the dissolved gas which had melted serving as air bubbles, and generating. that is, it is said by controlling air-bubbles-ization of the dissolved gas in internal coagulation liquid that the thread breakage directly under a nozzle and generating of a knob are suppressed -- secondary -- it also has degree effectiveness. As a means to control whenever [ internal coagulation solution temperature ] in said range, it is desirable to prepare a heat exchanger in piping from an internal coagulation liquid tank to a nozzle.

[0040]

It is the desirable embodiment which the hollow fiber bundle of a damp or wet condition is put into a microwave dryer, and microwave with an output of 0.1-20kW is irradiated, and is dried under reduced pressure of 20 or less kPas as an example of the desiccation approach of a humid hollow fiber. When drying-time compaction is taken into consideration, the higher one of the output of microwave is desirable, but since degradation and disassembly of the hydrophilic macromolecule by fault desiccation or fault heating take place in the hollow fiber which contains a hydrophilic macromolecule, for example or there are problems, like the wettability fall at the time of use takes place, as for an output, seldom raising too much is desirable. Therefore, the output of microwave has more desirable 18kW or less, its 16kW or less is still more desirable, and its 14kW or less is still more desirable. Moreover, although it is possible even for the output of less than 0.1kW to dry a hollow fiber bundle, the problem of the throughput fall by the drying time being extended may arise. The output of microwave has more desirable 0.15kW or more, and its 0.2kW or more is still more desirable. As whenever [ reduced pressure / which is combined with said output ], although based also on the water content of the hollow fiber bundle before desiccation, 15 or less kPas are more desirable, and 10 or less kPas are still more desirable. Since a rate of drying speeds up, the lower one of whenever [ reduced pressure ] is desirable, but when the cost rise for raising whenever [ sealing / of a system ] is taken into consideration, it is desirable to make 0.1kPa(s) into a minimum. 0.2 or more kPas are 0.3 or more kPas still more preferably more preferably. Since the optimum value of the combination of whenever [ microwave output and reduced pressure ] changes with the water content of a hollow fiber bundle, and processing numbers of a hollow fiber bundle, it is desirable to calculate the set point suitably by experiment.



For example, when drying the hollow fiber bundle which has the moisture of 50g per hollow fiber bundle 20, a total-water-content content is set to  $50\text{g} \times 20 = 1,000\text{g}$ , and the output of the microwave at this time has 5kPa(s) suitable for whenever [ 1.5kW and reduced pressure ]. The exposure frequency of microwave has desirable 1,000-5,000MHz, when control of the exposure spots to a hollow fiber bundle, the effectiveness which extrudes the water in pore from pore are taken into consideration. 1,500-4,500MHz is 2,000-4,000MHz still more preferably more preferably.

It is important for the desiccation by this microwave exposure to heat a hollow fiber bundle to homogeneity and to dry. In the above-mentioned microwave desiccation, since the uneven heating by the reflected wave which carries out accompanying generating at the time of generating of microwave occurs, it is important to take means to reduce the uneven heating by this reflected wave. Although this policy is not limited but is arbitrary, the approach of forming a reflecting plate into the oven currently indicated in JP,2000-340356,A, for example, making reflect a reflected wave, and equalizing heating is one of the desirable embodiments.

It is desirable to dry a hollow fiber within [ in 5 hours ] with the above-mentioned combination. If the drying time is too long, since the passing speed of the water in a hollow fiber will be slow, and a hydrophilic macromolecule will stop being able to ride on water easily and it will become easy to produce migration spots, it may become impossible to control the abundance of the hydrophilic macromolecule of each part. Therefore, the drying time of a hollow fiber has less than 4 more desirable hours, and is still more desirable. [ of less than 3 hours ] Moreover, although the shorter one of migration of a hydrophilic macromolecule is desirable few, when the combination of whenever [ microwave frequency output, and reduced pressure ] is chosen from the viewpoint of control of degradation and disassembly of the hydrophilic macromolecule by generation of heat, and reduction of desiccation spots, as for the drying time, it is desirable to take the drying time for 5 minutes or more, and it is more desirable, and is still more desirable. [ of 15 minutes or more ] [ of 10 minutes or more ]

Moreover, the highest attainment temperature of the hollow fiber bundle at the time of desiccation has desirable 80 degrees C or less. Since there is a possibility of causing degradation and disassembly of a hydrophilic macromolecule when temperature goes up too much, the temperature of the hollow fiber at the time of desiccation has more desirable 75 degrees C or less, and is still more desirable. [ of 70 degrees C or less ] Since the drying time will become long if temperature is too low, it may become impossible however, to control the amount of hydrophilic macromolecules of each part of a hollow fiber, as point \*\* was carried out.

Therefore, the temperature at the time of desiccation has desirable 20 degrees C or more, is more desirable, and is still more desirable. [ of 40 degrees C or more ] [ of 30 degrees C or more ] Furthermore, as for a hollow fiber, it is desirable not to carry out a bone dry. If a bone dry is carried out, since wettability falls or a hydrophilic macromolecule stops being able to absorb water easily in the formation of re-humid at the time of use, it will become easy to be eluted from a hollow fiber. The water content of the hollow fiber after desiccation has 1 desirable % of the weight or more, and its 1.5 % of the weight or more is more desirable. If the water content of a hollow fiber is too high, since it may become or yarn crushing may occur with the self-weight of a hollow fiber that it is easy to increase a bacillus at the time of preservation, the water content of a hollow fiber has 5 or less desirable % of the weight, and it is 3 or less % of the weight still more preferably 4 or less % of the weight more preferably.

[0041]

Moreover, in this invention, it is effective in order to give the property which it described above

that the hole density of a profit according to claim 7 and a hollow fiber outside surface is less than 25% 8% or more or that 0.3-1.0 micrometers of average hole area of the aperture in a hollow fiber outside surface are 2, and it is a desirable embodiment. As for average hole area, 2 is [ less than 20% 8% or more of hole density ] more desirable 0.4-0.9 micrometers. As for less than 8% and average hole area, in the case of 2, a coefficient of water permeability may fall [ hole density ] by 0.3 micrometers. Moreover, when drying the film, the hydrophilic giant molecule which exists in a film outside surface may intervene, hollow fibers may fix, and the technical problem of module assembly nature getting worse may be caused. Conversely, when hole density exceeds 25% or average hole area exceeds 2 [ 1.0-micrometer ], burst \*\* may fall. [0042]

It is also an effective approach to rationalize washing conditions in adjustment of the mass rate of a hydrophilic macromolecule to the polysulfone system macromolecule in the spinning undiluted solution which carried out point \*\*, and washing of the hollow fiber produced besides optimization of the desiccation conditions of a hollow fiber as an approach of making the numerical aperture of the approach of making it into the range which described above the abundance of the hydrophilic macromolecule in the outside surface of a hollow fiber, and a hollow fiber outside surface the above-mentioned range. As film production conditions, warm water washing, alcoholic washing, centrifugal washing, etc. have effective optimization of the temperature, a presentation, etc. of temperature-and-humidity adjustment of the air gap section of a nozzle outlet, extension conditions, and an external coagulation bath as the washing approach again. In this approach, alcoholic washing has effective optimization of the humidity of the air gap section, and the presentation ratio of the solvent in external coagulation liquid, and a non-solvent especially as the washing approach as film production conditions. [0043]

As for the air gap section, it is desirable to surround by the member for intercepting the open air, and, as for the humidity inside an air gap, it is desirable that a spinning undiluted solution presentation, and the temperature and a presentation of nozzle temperature, air gap length, and an external coagulation bath adjust. For example, polyether sulphone / polyvinyl pyrrolidone / dimethylacetamide / RO water = when passing discharge and a 100-1000mm air gap from a 30-60-degree C nozzle and leading the spinning undiluted solution which consists of 10-25/12.5 / 89.5 / 0-10.0 to zero to concentration 70 mass %, and an external coagulation bath with a temperature of 50-80 degrees C, the absolute humidity of the air gap section serves as 0.01-0.3kg [ /kg ] dry air. [ 0.5-12.5 ] [ 52.5-89.5 ] By adjusting the humidity of the air gap section to such range, it becomes possible to control outside-surface hole density and outside-surface average hole area, and outside-surface hydrophilic-property macromolecule content in the proper range. [0044]

As for external coagulation liquid, it is desirable to use the DMAc water solution of 0 - 50 mass %. When external coagulation liquid concentration is too high, outside-surface hole density and outside-surface average hole area become large too much, and increase back flow close [ by the side of the blood of endotoxin ] may be caused at the time of dialysis use. Therefore, external coagulation liquid concentration is below 25 mass % still more preferably below 30 mass % still more preferably below 40 mass % more preferably. Moreover, when external coagulation liquid concentration is too low, in order to dilute the solvent carried in from a spinning undiluted solution, it is necessary to use a lot of water and, and the cost for waste fluid processing increases. Therefore, the minimum of external coagulation liquid concentration is more than 5 mass % more preferably.

[0045]

In manufacture of the hollow fiber of this invention, before fixing hollow fiber structure completely, it is desirable not to apply extension substantially. If extension is not hung substantially, it means controlling the roller rate in a spinning process so that neither slack nor too much stress arises in the spinning undiluted solution breathed out from the nozzle. The first roller velocity ratio (draft ratio) of regurgitation linear velocity / coagulation bath is range where 0.7-1.8 are desirable. When slack may arise in the hollow fiber said ratio runs less than by 0.7, it leads to the fall of productivity and it exceeds 1.8, membrane structure -- the compact layer of a hollow fiber splits -- may be destroyed. more -- desirable -- 0.85-1.7 -- further -- desirable -- 0.9-1.6 -- it is 1.0-1.5 especially preferably. By adjusting draft ratio to this range, deformation and destruction of pore can be prevented and it becomes possible to prevent the blinding of the protein in blood to a pit, and to discover engine-performance stability with time and a sharp fractionation property.

[0046]

The hollow fiber which passed the wash bath is rolled round to skein with a damp or wet condition, and is made into 3,000-20,000 bundles. Subsequently, the acquired hollow fiber bundle is washed and a superfluous solvent and a hydrophilic macromolecule are removed. It is desirable for it to be immersed and to process a hollow fiber bundle by this invention as the washing approach of a hollow fiber bundle, in ethanol or an isopropanol water solution (70-130-degree C hot water or room temperature -50 degree C, and 10 - 40vol%).

(1) After being immersed in superfluous RO water and processing a hollow fiber bundle at 70-90 degrees C for 15 to 60 minutes, in hot water washing, take out a hollow fiber bundle, and it performs centrifugal hydroextraction. Washing processing is performed repeatedly 3 or 4 times, updating RO water for this actuation.

(2) The approach of processing the hollow fiber bundle immersed in superfluous RO water in a pressurization container at 121 degrees C for about 2 hours can also be taken.

(3) Also when using ethanol or an isopropanol water solution, it is desirable to repeat the same actuation as (1).

(4) It is also the desirable washing approach to wash centrifugally for 30 minutes to 5 hours, arranging a hollow fiber bundle to a centrifugal washer at a radial, and spraying 40 degrees C - 90 degrees C wash water in the shape of a shower from the center of rotation.

You may carry out combining said two or more washing approaches. Also in which approach, when processing temperature is too low, it may be necessary to increase the count of washing etc., and may lead to a cost rise. Moreover, when processing temperature is too high, disassembly of a hydrophilic macromolecule may accelerate and washing effectiveness may fall conversely. By performing the above-mentioned washing, abundance of an outside-surface hydrophilic-property macromolecule is rationalized, and it becomes possible to reduce the amount of fixing control or an effluent.

[0047]

In this invention, it is important to satisfy the above-mentioned requirements 1-4 to coincidence. All the properties described above by coincidence achievement of these requirements can be satisfied now.

[0048]

Since the hollow fiber bundle of this invention has the property as described above, it is an embodiment with desirable using for profit blood purifiers according to claim 9.

[0049]

When using as the above-mentioned object for blood purifiers, burst \*\* is the blood purifier which consists of a hollow fiber of 0.5 or more MPas, and it is desirable that the coefficient of water permeability of this blood purifier is more than 150 ml/m<sup>2</sup>/hr/mmHg.

[0050]

Burst \*\* in this invention is the index of the proof-pressure engine performance of the hollow fiber after using a hollow filament as a module, and is a pressure which explodes, without the ability of the hollow filament when pressurizing the hollow filament inside with air and raising a pressurization pressure gradually bearing internal pressure (burst). Since there are so few potential defects which lead to cutting of the hollow fiber at the time of use or generating of a pinhole that burst \*\* is high, its 0.5 or more MPas are desirable, its 0.7 or more MPas are still more desirable, and especially its 1.0 or more MPas are desirable. It may become impossible to detect the potential defect which leads to blood leak which burst \*\* mentions later in less than 0.5 MPas. When a chief aim is put on raising burst \*\*, thickness is raised or voidage is lowered too much, it may be able to stop moreover, being able to obtain desired membranous ability, although burst \*\* is so desirable that it is high. Therefore, when finishing as hemodialysis film, burst \*\* has less than 2.0 desirable MPas. Less than 1.7 MPas are less than 1.3 MPas especially preferably less than 1.5 MPas still more preferably more preferably.

[0051]

Moreover, solute permeability may fall [ a coefficient of water permeability ] by under 150ml/[m ] 2/hr/mmHg. In order to raise solute permeability, a pole diameter is enlarged or the number of pores is increased, but if it does so, it will become easy to produce the problem that film reinforcement falls or a defect is made. However, the voidage of a supporters part is optimized and reduction of solute transparency resistance and improvement in film reinforcement are made to balance by optimizing the aperture of an outside surface in the hollow fiber of this invention. The range of a more desirable coefficient of water permeability is more than 500 ml/m<sup>2</sup>/hr/mmHg especially preferably more than 400 ml/m<sup>2</sup>/hr/mmHg still more preferably more than 300 ml/m<sup>2</sup>/hr/mmHg still more preferably more than 200 ml/m<sup>2</sup>/hr/mmHg. Moreover, since it is hard coming to carry out dewatering control at the time of hemodialysis when a coefficient of water permeability is too high, below 2000ml/[m ] 2/hr/mmHg are desirable. It is below 1000 ml/m<sup>2</sup>/hr/mmHg especially preferably below 1300 ml/m<sup>2</sup>/hr/mmHg still more preferably below 1500 ml/m<sup>2</sup>/hr/mmHg still more preferably more preferably below 1800 ml/m<sup>2</sup>/hr/mmHg.

[0052]

Usually, the module used for blood purification is a culmination used as a product, and it performs the leakage test which pressurizes the interior of a hollow filament, or the exterior by Ayr in order to check the defect of a hollow filament or a module. When leak is detected by pressurization Ayr, the activity to which a module restores abandonment or a defect as a defective is made. The air pressure force of this leakage test is several times the guarantee proof pressure (usually 500mmHg(s)) of the hemodialyzer in many cases. However, in the case of the hollow filament mold blood purification film which have high water permeability especially, since a blemish with a minute hollow filament undetectable by the usual pressurization leakage test, crushing, a gash, etc. become the origin of the trouble which lead to cutting of a hollow filament or generating of a pinhole, as a result blood leak at the time of a therapy at the time of the handling ( unpacking, priming, etc.) by the production process ( mainly sterilization and packing), transportation process, or clinical site after a leakage test, an improvement be required. Evasion of this trouble is possible by making burst \*\* into said property.

Moreover, whenever [ thickness deviation / of a hollow fiber ] is effective to generating control of the above-mentioned potential defect.

[0053]

Moreover, it is a desirable embodiment that whenever [ thickness deviation / which is that of the bias of the thickness at the time of observing 100 hollow fiber membrane cross-sections in a hollow fiber module, and is shown by the ratio of maximum and the minimum value ] is small. As for whenever [ 100 thickness deviation / of a hollow filament ], it is desirable that it is 0.6 or more. If at least one hollow filament [ less than 0.6 ] is contained in 100 hollow filaments whenever [ thickness deviation ], since it will become easy to generate the potential fault from which the hollow filament causes leak at the time of clinical use, whenever [ thickness deviation / of this invention ] expresses not the average but the 100 minimum values. Since generating of the increase of membranous homogeneity and a potential defect is suppressed for the higher one and burst \*\* of thickness deviation whenever improves, it is 0.7 or more still more preferably. Less than in 0.6, it is easy to generate a potential defect, and said burst \*\* may become low and may lead to the cause of blood leak.

[0054]

In order to make whenever [ this thickness deviation ] or more into 0.6, it is desirable to make strictly into homogeneity slit width of the nozzle which is the delivery of for example, a film production solution. Although the tube in cage philharmonic mold nozzle for which the spinning nozzle of a hollow fiber has the annular section which generally carries out the regurgitation of the spinning undiluted solution, and the core liquid discharge opening which serves as a hollow formation agent at the inside is used, slit width puts the width of face of the annular section which carries out the regurgitation of said spinning undiluted solution. By making dispersion in this slit width small, the thickness deviation of the hollow fiber by which spinning was carried out can be reduced. It is desirable that the ratio of the maximum of slit width and the minimum value carries out to 1.11 or less [ 1.00 or more ], and specifically sets the difference of maximum and the minimum value to 10 micrometers or less, and it is more desirable to be referred to as 5 micrometers or less. Moreover, the approach of reducing the regurgitation spots of the inner liquid at the time of the film production which optimizes nozzle temperature, optimizing draw magnification is also effective.

[0055]

Furthermore, it considers as the policy which makes burst \*\* high, the blemish on the front face of a hollow fiber and mixing of a foreign matter and air bubbles are lessened, and an effective approach also reduces a potential defect. When inserting a hollow fiber bundle in a module container as an approach of reducing blemish generating, at the time of the modular assembly which optimizes the quality of the material and surface roughness of the roller of the production process of a hollow fiber, or a guide, it is effective to carry out a work whose \*\* which the contact to a container and a hollow fiber or hollow fibers exceed decreases etc. As for the roller used in this invention, it is desirable that a front face uses that by which mirror plane processing was carried out in order to prevent that a hollow fiber slips and a blemish is attached to a hollow fiber front face. Moreover, as for a guide, it is desirable that a front face uses that by which crepe processing was carried out, and the thing by which knurling tool processing was carried out in the semantics which avoids contact resistance with a hollow fiber if possible. In case a hollow fiber bundle is inserted in a module container, after it does not insert a hollow fiber bundle in a direct module container but the contact surface with a hollow fiber inserts and inserts in a module container what wound around the hollow fiber bundle the film by which embossing was

carried out, for example, it is desirable to use the approach of sampling only a film from a module container.

[0056]

The method of filtering the spinning undiluted solution for film production using a raw material with few foreign matters as an approach of suppressing mixing of the foreign matter to a hollow fiber, and reducing a foreign matter etc. is effective. In this invention, the sintered filter of 10-50 micrometers of apertures prepared while leading the spinning undiluted solution which preferably [ filtering a spinning undiluted solution using the filter of an aperture smaller than the thickness of a hollow fiber ] and specifically carried out the homogeneity dissolution from the solution tank to the nozzle is passed. Although what is necessary is just to perform filtration processing once [ at least ], it is desirable to make the aperture of a filter small in the semantics which prolongs filtration effectiveness and a filter life as it becomes the latter part, when dividing filtration processing into several steps and performing it. The aperture of a filter has more desirable 10-45 micrometers, and its 10-40 micrometers are still more desirable. When a filter aperture is too small, back pressure rises and quantum nature may fall.

[0057]

Moreover, as an approach of suppressing cellular mixing, it is effective to perform degassing of the polymer solution for film production. Although based also on the viscosity of a spinning undiluted solution, standing degassing and reduced pressure degassing can be used. In using the spinning undiluted solution of a publication for a paragraph 0017, after decompressing the inside of a solution tank to -100 - -760mmHg, the inside of a tank is sealed and it puts for [ 5 minutes - ] 30 minutes. Repeat degassing processing is performed for this actuation several times. When whenever [ reduced pressure ] is too low, since it is necessary to increase the count of degassing, processing may take long duration. Moreover, when whenever [ reduced pressure ] is too high, the cost for raising whenever [ sealing / of a system ] may become high. As for the total processing time, it is desirable to consider as 5 minutes - 5 hours. When the processing time is too long, a hydrophilic macromolecule may deteriorate and decompose according to the effectiveness of reduced pressure. The effectiveness of degassing may become inadequate when the processing time is too short.

[Example]

[0058]

Hereafter, although an example is given and the effectiveness of this invention is explained, this invention is not limited to these. In addition, the evaluation approach of the physical properties in the following examples is as follows.

[0059]

1, measurement of a coefficient of water permeability

Flow is considered for the blood outlet section circuit (it is an outlet side from a pressure survey point) of a dialyzer as all stop filtration with forceps. The amount of filtrate which flowed pure water out of the delivery and dialysing fluid side into the dialyzer which kept it warm with 37-degree-C thermostat is measured by the measuring cylinder, putting the pure water which kept it warm at 37 degrees C into a pressure tank, and controlling a pressure by the regulator.

Differential pressure between film (TMP)

$$TMP=(P_i+P_o)/2$$

It carries out.  $P_i$  is dialyzer entry lateral pressure and  $P_o$  is a dialyzer output pressure here. Four TMPs are changed, a filtration flow rate is measured, and water permeability (mL/hr/mmHg) is computed from the inclination of those relation. At this time, the correlation coefficient of TMP

and a filtration flow rate must be 0.999 or more. Moreover, in order to lessen the pressure loss error by the circuit, TMP is measured in 100 or less mmHgs. The water permeability of a hollow fiber is computed from the water permeability of a film surface product and a dialyzer.

$$UFR(H)=UFR(D)/A$$

UFR (H) is [ the water permeability (mL/hr/mmHg) of a dialyzer and A of the water permeability (mL/m<sup>2</sup>/hr/mmHg) of a hollow fiber and UFR (D) ] the film surface products (m<sup>2</sup>) of a dialyzer here.

[0060]

Count of 2 and a film surface product

It asks for the film surface product of a dialyzer as bore criteria of a hollow filament.

$$A=n\pi p_i d L$$

Here, for n, the hollow filament number in a dialyzer and p<sub>i</sub> are [ the bore (m) of a hollow filament and L of a circular constant and d ] the effective length (m) of the hollow filament in a dialyzer.

[0061]

3, burst \*\*

The dialysing fluid side of the module which consists of about 10000 hollow fibers is filled with water, and a plug is carried out. Dry air or nitrogen is sent in at a room temperature from a blood side, and it pressurizes at a rate of 0.5MPa(s) in 1 minute. A pressure is raised, a hollow fiber explodes with pressurization air (burst), and pneumatic pressure when air bubbles are generated in the liquid filled to the dialysing fluid side is made into burst \*\*.

[0062]

Whenever [ 4 and thickness deviation ]

The cross section of 100 hollow filaments is observed with a 200 times as many projector as this. The thickness of the thickest part and the thinnest part is measured about the one yarn cross section which has a thickness difference most among 1 visual field.

Whenever [ thickness deviation ] = the thinnest part/thickest part

Whenever [ thickness deviation ] = thickness serves as homogeneity perfectly by 1.

[0063]

The elution volume of 5 and a hydrophilic macromolecule

The measuring method at the time of using a polyvinyl pyrrolidone as a hydrophilic giant molecule is illustrated.

<Desiccation hollow fiber module>

The physiological saline was dipped in the modular dialysing fluid side stream way for 5 minutes by 500 mL/min, and, subsequently to a blood side stream way, it dipped by 200 mL/min. It dipped for 3 minutes, applying filtration to a dialysing fluid side by 200 mL/min from a blood side after that.

<Humid hollow fiber module>

After extracting a module sealing liquid, the same processing actuation as a desiccation hollow fiber module was performed.

It extracted by the approach set to dialysis mold hemodialysis apparatus manufacture criteria using the hollow fiber module which performed the above-mentioned priming processing, and the quantum of the polyvinyl pyrrolidone in this extract was carried out with the colorimetric method.

Namely, 100ml of purity is added to 1g of hollow fibers, and it extracts at 70 degrees C for 1 hour. 2.5ml of obtained extracts, 1.25ml of 0.2-mol citric-acid water solutions, and 0.5ml of

iodine water solutions of 0.006 concentrations were often mixed, and after leaving it for 10 minutes at a room temperature, the absorbance in 470nm was measured. The quantum was performed in the calibration curve searched for by measuring according to the above-mentioned approach using the polyvinyl pyrrolidone of a preparation.

[0064]

Abundance in the outermost layer on the front face of inside and outside of 6 and a hydrophilic macromolecule

It asked for the abundance of a hydrophilic macromolecule by X-ray photoelectron spectroscopy (the ESCA method). The measuring method at the time of using a polyvinyl pyrrolidone (PVP) as a hydrophilic giant molecule is illustrated.

One hollow fiber was stuck on the sample base, and measurement by ESCA was performed. A Measuring condition is as being shown below.

Measuring device: ULVAC FAI ESCA5800

Excitation X-ray: MgK alpha rays

X-ray output: 14kV, 25mA

Whenever [ photoelectron deoutlet angle ]: 45 degrees

The diameter of analysis: 400micrometerphi

Pass energy: 29.35eV

Resolution: 0.125eV / step

Degree of vacuum: Less than [ abbreviation 10 $\times$ 10<sup>-7</sup>Pa ]

From the measured value (N) of nitrogen, and sulphuric measured value (S), the PVP content ratio in a front face was computed by the following formula.

<In the case of the PVP addition PES film>

PVP content ratio (Hvpv) [%]

= 100x(Nx111)/(Nx111+Sx232)

<In the case of the PVP addition PSf film>

PVP content ratio (Hvpv) [%]

= 100x(Nx111)/(Nx111+Sx442)

[0065]

The measuring method of the hydrophilic macromolecule content in 7 and the whole hollow fiber

The measuring method at the time of using PVP as a hydrophilic macromolecule is illustrated.

The sample was dried at 80 degrees C for 48 hours using the vacuum dryer, the CHN coder (YANAKO analysis industrial company make, MT-6 mold) analyzed the 10mg, and the mass rate of PVP was calculated and calculated by the following formula from the nitrogen content.

Mass rate (mass %) = nitrogen content (mass %) x111/14 of PVP

[0066]

Abundance of the hydrophilic macromolecule in the layer near the front face of 8 and the blood contact surface of a hollow fiber

The measuring method at the time of using PVP as a hydrophilic macromolecule is illustrated.

Measurement was performed by infrared absorption method analysis. Using the measurement sample prepared by the approach same among the above-mentioned hydrophilic macromolecules as the abundance in the outermost layer of an outside surface, the measurement near the front face performed measurement of an ATR method and the whole film with the transmission method. The ATR method measured the infrared absorption spectrum by the approach which used diamond 45 degree as an internal reflection element. In measurement, it is SPECTRA.



IRmus/SIRM made from TECH was used. the ratio of the absorption intensity  $A_p$  of the peak originating in C=O of PVP of the 8722; 1675cm<sup>-1</sup> neighborhood in an infrared absorption spectrum, and the absorption intensity  $A_s$  of the peak originating in the polysulfone system macromolecule of the 8722; 1580cm<sup>-1</sup> neighborhood --  $A_p/A_s$  was calculated. since absorption intensity is dependent on the measurement wave number in an ATR method -- as correction value -- the peak location  $\nu_p$  of a polysulfone system macromolecule -- the ratio of peak location  $\nu_p$  (wave number) of s and PVP --  $\nu_p/\nu_s$  was applied to the actual measurement. The abundance of PVP of the near layer of the blood contact surface was computed by the following formula.

Abundance (mass %) =  $C_{av} \times A_p / A_s \times \nu_p / \nu_s$  of the hydrophilic macromolecule in the layer near the front face

However,  $C_{av}$  is the PVP mass rate for which it asked by the measuring method of the hydrophilic macromolecule content in said whole hollow fiber.

[0067]

Hole density of 9 and a hollow fiber outside surface

A hollow fiber outside surface is observed with a 10,000 times as many electron microscope as this, and a photograph (SEM photograph) is taken. The image was processed with image-analysis processing software, and the hole density of a hollow fiber outside surface was searched for. Image-analysis processing software is Image PRO Plus (Media).

It measures using Cybernetics and Inc. Emphasis and filter actuation are carried out so that a pore and the lock out section may be identified in the captured image. then, a pore -- counting -- a hole -- when a lower layer polymer chain can be grasped inside, a hole is combined, and it is regarded as one hole and counts. In quest of the accumulating totals (B) of the area (A) of measuring range, and the area of the hole in measuring range, it asked by hole density (%) =  $B/A \times 100$ . Ten visual fields of this were carried out and it asked for the average. A scale setup shall be carried out as initial actuation, and the hole on a measuring-range boundary shall not be excepted at the time of a count.

[0068]

10, average hole area of the aperture of a hollow fiber outside surface

It counted like the preceding clause and asked for the area of each hole. Moreover, the hole on a measuring-range boundary was excepted at the time of a count. Ten visual fields of this were carried out and it asked for the average of all hole area.

[0069]

Whenever [ 11 and thickness deviation / of a hollow fiber ]

The cross section of 100 hollow filaments is observed with a 200 times as many projector as this. The thickness of the thickest part and the thinnest part was measured about the one yarn cross section which has a thickness difference most among 1 visual field.

Whenever [ thickness deviation ] = the thinnest part/thickest part

Whenever [ thickness deviation ] = thickness serves as homogeneity perfectly by 1.

[0070]

12, a blood leakage test

A citric acid is added, the 37-degree C bovine blood liquid which controlled coagulation is sent by 200 mL/min to blood purifier, and blood is filtered at a rate of 20 mL/min. At this time, a filtrate is returned to blood and made into the circulatory system. The filtrate of blood purifier is extracted after 60 minutes, and the red resulting from leak of an erythrocyte is observed visually. The number of modules to which each example and the example of a comparison carried out

blood leak of this blood leak trial using 30 blood purifiers is investigated.

[0071]

13, the sticking tendency of a hollow fiber

In the bundle, the module case of 30mm phi-35mmphi was loaded with about 10,000 hollow filaments, they were closed with 2 liquid system polyurethane resin, and the module was created. Each five level leakage test was carried out and the number of the module which became the poor urethane resin closure was counted.

[0072]

14, residual blood nature of a hollow fiber

200ml of heparinized blood which filled the dialysing fluid side of the module of 2 with the physiological saline 1.5m of film surface products, and was extracted from health people -- a blood bag -- putting -- a blood bag and a module -- a tube -- connecting -- 37 degrees C -- the blood rate of flow -- it circulates 100 ml/min for 1 hour. The blood for circulation 60 minutes is sampled circulation initiation before, and a white blood cell count and a platelet count are measured. The measured value is amended with the value of a hematocrit.

Correction value = a measured-value (60 minutes) x hematocrit (0 minute) / hematocrit (60 minutes)

The rate of change of a leucocyte and a platelet is computed from correction value.

Rate of change = it is value x100 before correction value (60 minutes) / circulation initiation.

The autotransfusion was carried out with the physiological saline after 60-minute circulation termination, and the number of the yarn which is carrying out residual blood was counted.

[0073]

(Example 1)

After dissolving polyether sulphone (product [ made from \*-ized KEMUTEKKUSU ], SUMIKA Excel 4800P) 17.6 mass %, polyvinyl-pyrrolidone (Kollidon K-90 by BASF A.G.) 4.8 mass %, dimethylacetamide (DMAc) 74.6 mass %, and RO water 3 mass % in homogeneity at 50 degrees C and decompressing the inside of a system to -500mmHg using a vacuum pump subsequently, the inside of a system was sealed immediately and it was left for 15 minutes so that a solvent etc. might evaporate and a film production solution presentation might not change. This actuation was repeated 3 times and degassing of a film production solution was performed. After letting a film production solution pass in order to two steps of sintered filters, 30 micrometers and 15 micrometers, At the same time it carries out the regurgitation from the outside slit of the tube in orifice nozzle warmed at 65 degrees C The 15-degree C 45 mass %DMAc water solution which carried out indirect desulfurization mind processing by - 700mmHg beforehand as internal coagulation liquid for 60 minutes from an inner liquid discharge opening Discharge, It is made to solidify in a 60-degree C DMAc20 mass % water solution after passing the 450mm dry type section intercepted with the open air with spinning tubing, and had wound around skein with the damp or wet condition. this time -- the skein of a hollow fiber -- it wound and the raising rates were 75 m/min. The nozzle slit width of the used tube in orifice nozzle was an average of 60 micrometers, and the draft ratio of 1.03 and a film production solution of the ratio of a minimum of 59 micrometers and the maximum of slit width of a maximum of 61 micrometers, and the minimum value was 1.06. After twisting the film made from polyethylene with which embossing of the hollow filament bundle side front face was carried out to the surroundings of the bundle of these about 10,000 hollow fibers, it cut in die length of 27cm, and considered as the bundle. This bundle was washed x 4 times during 30 minutes in 80-degree-C hot water. While irradiating 1.5kW microwave the first stage with the

microwave generator with the structure which carries out 600rpmx5min at-long-intervals alignment deliquoring of the obtained humid bundle, sets a hollow fiber bundle to the rotary table in a dryer in 12x2 step, installs a reflecting plate into oven, and can perform homogeneity heating, the inside of said dryer was decompressed to 7kPa(s) with the vacuum pump, and desiccation processing was performed for 28 minutes. Then, desiccation processing was performed for 12 minutes in 7kPa whenever [ microwave output / of 0.5kW / and reduced pressure ]. Furthermore the microwave output was dropped on 0.2kW, and desiccation processing was similarly performed for 8 minutes, and it ended. Moreover, the far-infrared exposure was used together to coincidence. The highest attainment temperature of the hollow fiber bundle front face at this time was 65 degrees C, and the moisture regain of the hollow fiber after desiccation was an average of 2 mass %. The bore of the obtained hollow fiber was 199.1 micrometers, and thickness was 28.5 micrometers. All of spinning in process, the thing by which, as for the roller with which a hollow fiber contacts, mirror plane processing of the front face was carried out, and a guide used that by which crepe processing of the front face was carried out.

[0074]

Thus, as a result of assembling blood purifier using the obtained hollow fiber and performing a leakage test, an adhesive agent which originates in fixing of hollow filaments was not accepted.

[0075]

It was filled up with RO water in this blood purifier, the gamma ray was irradiated with the absorbed dose of 25kG(ies), and bridge formation processing was performed. When the hollow fiber was started and the eluting material test was presented from the blood purifier after gamma irradiation, the PVP elution volume was 4 ppm and was satisfactory level. Moreover, defects, such as a blemish, were not observed when the outside surface of the hollow fiber taken out from blood purifier was observed under the microscope.

[0076]

Moreover, corpuscle leak was not seen although citric-acid Kuwae fresh bovine blood was poured to blood purifier by blood flow rate 200 mL/min and filtration-velocity 10 mL/min. The endotoxin filtered by the hollow filament inside from the hollow filament outside was below limit of detection, and was satisfactory level. Other analysis results were shown in Table 1.

[0077]

[Table 1]

[0078]

(Example 1 of a comparison)

The humid hollow fiber was obtained like the example 1 except having changed the spinning undiluted solution into polyvinyl-pyrrolidone (Kollidon K-90 by BASF A.G.) 2.4 mass %, and dimethylacetamide (DMAc) 77 mass %, and having changed dry type section die length into 700mm. The obtained hollow fiber performed washing processing like the example 1, and performed desiccation processing in the 60-degree C warm air oven. The water content of the obtained hollow fiber was [ 199.5 micrometers and the thickness of 3.4 mass % and a bore ] 29.8 micrometers. The property of the acquired hollow fiber bundle and blood purifier is shown in

Table 1. Although the hollow fiber of the example 1 of a comparison had bad residual blood nature, this is guessed because the abundance of PVP near the front face of an internal surface is low.

[0079]

(Example 2 of a comparison)

In the example 1, the spinning undiluted solution was obtained like the example 1 except having made the charge of PVP (Kollidon K-90 by BASF A.G.) into 12.0 mass %, and having made dimethylacetamide into 67.4 mass %. Moreover, a hollow fiber bundle and blood purifier were obtained like the example 1 except having made having not performed the temperature control of a hollow formation agent, having not performed washing processing, and desiccation processing of a hollow fiber bundle be the same as that of the example 1 of a comparison. The property of the acquired hollow fiber bundle and blood purifier is shown in Table 1. The PVP abundance of the outermost layer of an internal surface is high, and the hollow fiber obtained in this example of a comparison had the high elution volume of PVP. Moreover, since there were many hydrophilic macromolecule contents of a hollow fiber outside surface, the transparency by the side of the blood of endotoxin was seen.

[0080]

(Example 3 of a comparison)

In the example 2 of a comparison, a hollow fiber bundle and blood purifier were obtained like the example 2 of a comparison except changing the count of hot water washing into 6hr(s). The property of the acquired hollow fiber bundle and blood purifier is shown in Table 1. The hollow fiber bundle acquired in this example of a comparison had the low abundance of PVP of the outermost layer of an outside surface, and since the hydrophilic property of an outside surface was low, it was inferior in priming nature.

[0081]

(Example 2)

After dissolving polyether sulphone (product [ made from \*\*-ized KEMUTEKKUSU ], SUMIKA Excel 4800P) 18.8 mass %, polyvinyl-pyrrolidone (Kollidon K-90 by BASF A.G.) 5.2 mass %, dimethylacetamide (DMAc) 71.0 mass %, and water 5 mass % at 50 degrees C and decompressing the inside of a system to -700mmHg using a vacuum pump subsequently, the inside of a system was sealed immediately and it was left for 10 minutes so that a solvent etc. might volatilize and a film production solution presentation might not change. This actuation was repeated 3 times and degassing of a film production solution was performed. After letting the obtained film production solution pass in two steps of filters, 15 micrometers and 15 micrometers, At the same time it carries out the regurgitation from the outside slit of the tube in orifice nozzle warmed at 70 degrees C The 10-degree C 55 mass %DMAc water solution which carried out degassing processing by -700mmHg beforehand as internal coagulation liquid for 2 hours was made to solidify by underwater [ 60-degree C ] after passing the 330mm air gap section intercepted with the open air with discharge and spinning tubing from the inner liquid discharge opening. The nozzle slit width of the used tube in orifice nozzle was an average of 45 micrometers, and the ratio of a maximum of 45.5, a minimum of 44.5 micrometers, the maximum of slit width, and the minimum value was [ the absolute humidity of 1.06 and the dry type section of 1.02 and draft ratio ] 0.12 kg/kg dry air. After the hollow fiber which was able to be pulled up from the coagulation bath passed the 85-degree C rinse tank for 45 seconds and removed the solvent and the superfluous hydrophilic macromolecule, it was wound up. the skein of the hollow fiber at this time -- it wound and the raising rates were 65 m/min. After twisting the

same film made from polyethylene as an example 1 around the surroundings of the bundle of these about 10,000 hollow fibers, soak cleaning was carried out twice [ 30 minute x ] in the 30-degree C 40vol% isopropanol water solution, and it permuted by water. While performing 600rpm x 5min at long-intervals alignment deliquoring, setting to the rotary table in a dryer the hollow fiber bundle of the damp or wet condition packed with this film in the 48x2 step and irradiating 7kW microwave the first stage, the inside of a dryer was decompressed to 5kPa(s), and desiccation processing was performed for 65 minutes. Then, desiccation processing was performed for 50 minutes in 5kPa whenever [ microwave output / of 3.5kW / and reduced pressure ]. Furthermore the microwave output was dropped on 2.5kW, and desiccation processing was similarly performed for 10 minutes, and it ended. The water content of the highest attainment temperature of the hollow fiber bundle front face under desiccation processing was an average of 2.8 mass % at 65 degrees C. The roller for thread guide modification in a spinning process used that by which mirror plane processing of the front face was carried out, and the fixed guide used that by which crepe processing of the front face was carried out. The bore of the obtained hollow fiber was 200.5 micrometers, and thickness was 28.2 micrometers. [0082]

Thus, as a result of assembling blood purifier using the obtained hollow fiber and performing a leakage test, an adhesive agent which originates in fixing of hollow filaments was not accepted. [0083]

After filling up with and sealing RO water in this blood purifier, the gamma ray of 25kGy was irradiated and bridge formation processing was performed. When the hollow fiber was started and the eluting material test was presented from the blood purifier after gamma ray un-irradiating, the PVP elution volume was as good as 7 ppm. Moreover, defects, such as a blemish, were not observed when the outside surface was observed under the microscope. [0084]

Corpuscle leak was not seen in the blood leakage test using bovine blood liquid. Moreover, as a result of the endotoxin radiographic examination, the endotoxin filtered by the hollow filament inside from the hollow filament outside was below limit of detection, and was satisfactory level. Other analysis results were shown in Table 1. [0085]

(Example 4 of a comparison)

After dissolving polyether sulphone (product [ made from \*\*-ized KEMUTEKKUSU ], SUMIKA Excel 7800P) 23 mass %, PVP(Kollidon K-30 by BASF A.G.) 7 mass %, DMAc67 mass %, and water 3 mass % at 50 degrees C and decompressing the inside of a system to - 500mmHg using a vacuum pump subsequently, the inside of a system was sealed immediately and it was left for 30 minutes so that a solvent etc. might volatilize and a film production solution presentation might not change. This actuation was repeated twice and degassing of a film production solution was performed. After letting the obtained film production solution pass in two steps of filters, 30 micrometers and 30 micrometers, At the same time it carries out the regurgitation from the outside slit of the tube in orifice nozzle warmed at 50 degrees C The 50-degree C 50 mass %DMAc water solution which carried out reduced pressure deaeration beforehand as internal coagulation liquid from the inner liquid discharge opening of a tube in orifice nozzle was made to solidify by 50-degree-C underwater after passing the 350mm air gap section intercepted with the open air with discharge and spinning tubing. The nozzle slit width of the used tube in orifice nozzle was an average of 45 micrometers, and the ratio of a maximum of 45.5 micrometers, a minimum of 44.5 micrometers, the maximum of slit width, and the

minimum value was [ the absolute humidity of 1.06 and the dry type section of 1.02 and draft ratio ] 0.07 kg/kg dry air. After the hollow fiber which was able to be pulled up from the coagulation bath passed the 85-degree C rinse tank for 45 seconds and removed the solvent and the superfluous hydrophilic macromolecule, it was wound up. the skein of the hollow fiber at this time -- it wound and the raising rates were 80 m/min. 10,000 acquired hollow fiber bundles did not wash, but were dried at 60 degrees C as it was for 18 hours. When fixing was observed by the hollow fiber bundle after desiccation and blood purifier was assembled, those to which edge adhesion resin cannot enter well between hollow fibers, and cannot assemble blood purifier occurred frequently. The analysis result was shown in Table 1.

[0086]

(Example 5 of a comparison)

polyether sulphone (SUMIKA Excel 4800 made from \*-ized KEMUTEKKUSU P) 20 mass %, triethylene glycol (Mitsui Chemicals, Inc. make) 40 mass %, and N-methyl-2-pyrrolidone (Mitsubishi Chemical make) 40 mass % -- mixing -- stirring -- homogeneity -- the transparent film production solution was prepared. The hollow fiber was obtained like the example 2 except having used N-methyl-2-pyrrolidone / triethylene glycol / water =5/5/90 as hollow formation material using this film production solution. The bore of a hollow fiber was 195 micrometers and thickness was 51.5 micrometers. The mass rate of a hydrophilic macromolecule of as opposed to 0.4 mass % and a hydrophobic macromolecule in water content was 0 mass %.

[0087]

Although there were no problems, such as UV absorbance, UV variation, fixing of a hollow fiber, and an endotoxin back flow, it was not able to be used as hemodialysis film. Since a hydrophilic macromolecule is not included in a hollow fiber, hydrophobicity is strong, and it is considered to be the cause that the protein in blood etc. accumulated in pore at blinding and a film surface.

[0088]

(Example 3)

After dissolving polysulfone (Amoco Corp. make P-3500) 18.5 mass %, polyvinyl-pyrrolidone (BASF A.G. make K-60) 9 mass %, dimethylacetamide (DMAc) 67.5 mass %, and water 5 mass % at 50 degrees C and decompressing the inside of a system to -300mmHg using a vacuum pump subsequently, the inside of a system was sealed immediately and it was left for 15 minutes so that a solvent etc. might volatilize and a film production solution presentation might not change. This actuation was repeated 3 times and degassing of a film production solution was performed. After letting the obtained film production solution pass in two steps of filters, 15 micrometers and 15 micrometers, At the same time it carries out the regurgitation from the outside slit of the tube in orifice nozzle warmed at 40 degrees C 0 degree C and the 35 mass %DMAc water solution which carried out reduced pressure deaeration beforehand as a hollow formation agent were made to solidify by underwater [ 50-degree C ] after passing the 600mm air gap section intercepted with the open air with discharge and spinning tubing from the inside discharge opening of a tube in orifice nozzle. The nozzle slit width of the used tube in orifice nozzle was an average of 60 micrometers, and the ratio of a maximum of 61 micrometers, a minimum of 59 micrometers, the maximum of slit width, and the minimum value was [ the absolute humidity of 1.01 and the dry type section of 1.03 and draft ratio ] 0.06 kg/kg dry air. After the hollow fiber which was able to be pulled up from the coagulation bath passed the 85-degree C rinse tank for 45 seconds and removed the solvent and the superfluous hydrophilic macromolecule, it was wound up. the skein of the hollow fiber at this time -- it wound and the

raising rates were 90 m/min. The bundle of these 10,500 hollow fibers was immersed in pure water, and the autoclave performed washing processing for 121 degree-Cx 1 hour. After twisting the same film made from polyethylene as an example 1 around the surroundings of the hollow fiber bundle after washing, it dried like the example 1. The roller for thread guide modification in a spinning process used that by which mirror plane processing of the front face was carried out, and the fixed guide used that by which crepe processing of the front face was carried out. The bore of the obtained hollow fiber was 201.3 micrometers, and thickness was 44.2 micrometers. [0089]

Thus, as a result of assembling blood purifier using the obtained hollow fiber and performing a leakage test, an adhesive agent which originates in fixing of hollow filaments was not accepted. [0090]

It was filled up with RO water in this blood purifier, the gamma ray was irradiated with the absorbed dose of 25kG(ies), and bridge formation processing was performed. When the hollow fiber was started and the eluting material test was presented from the blood purifier after gamma irradiation, the PVP elution volume was 8 ppm and was satisfactory level. Moreover, defects, such as a blemish, were not observed when the outside surface was observed under the microscope. [0091]

Corpuscle leak was not seen although citric-acid Kuwae fresh bovine blood was poured to blood purifier by blood flow rate 200 mL/min and filtration-velocity 10 mL/min. Moreover, the endotoxin filtered by the hollow filament inside from the hollow filament outside was below limit of detection, and was satisfactory level. Other analysis results were shown in Table 2. [0092]

(Example 4)

After dissolving polysulfone (Amoco Corp. make P-1700) 17 mass %, polyvinyl-pyrrolidone (BASF A.G. make K-60) 4.8 mass %, dimethylacetamide (DMAc) 73.2 mass %, and water 5 mass % at 50 degrees C and decompressing the inside of a system to -400mmHg using a vacuum pump subsequently, the inside of a system was sealed immediately and it was left for 30 minutes so that a solvent etc. might volatilize and a film production solution presentation might not change. This actuation was repeated 3 times and degassing of a film production solution was performed. After letting the obtained film production solution pass in two steps of filters, 15 micrometers and 15 micrometers, At the same time it carries out the regurgitation from the outside slit of the tube in orifice nozzle warmed at 40 degrees C The 0-degree C 35 mass %DMAc water solution by which reduced pressure degassing was carried out as internal coagulation liquid was made to solidify by underwater [ 50-degree C ] after passing the 600mm air gap section intercepted with the open air with discharge and spinning tubing from the inside discharge opening of a tube in orifice nozzle. The nozzle slit width of the used tube in orifice nozzle was an average of 60 micrometers, and the ratio of a maximum of 61 micrometers, a minimum of 59 micrometers, the maximum of slit width, and the minimum value was [ the absolute humidity of 1.01 and the dry type section of 1.03 and draft ratio ] 0.07 kg/kg dry air. After the hollow fiber which was able to be pulled up from the coagulation bath passed the 85-degree C rinse tank for 45 seconds and removed the solvent and the superfluous hydrophilic macromolecule, it was wound up. the skein of the hollow fiber at this time -- it wound and the raising rates were 90 m/min. The bundle of these 10,700 hollow fibers was immersed in pure water, and the autoclave performed washing processing for 121 degree-Cx 1 hour. After twisting the film made from polyethylene around the surroundings of the hollow fiber bundle after



washing, it dried like the example 2. The roller for thread guide modification in a spinning process used that by which mirror plane processing of the front face was carried out, and the fixed guide used that by which crepe processing of the front face was carried out. The bore of the obtained hollow fiber was 201.2 micrometers, and thickness was 43.8 micrometers.

[0093]

Thus, as a result of assembling blood purifier using the obtained hollow fiber and performing a leakage test, an adhesive agent which originates in fixing of hollow filaments was not accepted. It was filled up with RO water in this blood purifier, the gamma ray was irradiated with the absorbed dose of 25kG(ies), and bridge formation processing was performed.

[0094]

When the hollow fiber was started and the eluting material test was presented from the blood purifier after gamma irradiation, it was 4 ppm of PVP elution volumes, and was satisfactory level. Moreover, defects, such as a blemish, were not observed when the outside surface was observed under the microscope.

[0095]

Corpuscle leak was not seen although citric-acid Kuwae fresh bovine blood was poured to blood purifier by blood flow rate 200 mL/min and filtration-velocity 10 mL/min. Moreover, the endotoxin filtered by the hollow filament inside from the hollow filament outside was below limit of detection, and was satisfactory level. Other analysis results were shown in Table 2.

[Availability on industry]

[0096]

The polysulfone system hollow fiber of this invention has safety and the high stability of the engine performance, and it excels in module assembly nature, and is suitable as an object for hollow filament mold blood purifiers which has the high water permeability ability used for the therapy of chronic renal failure, and contributing to the industrial world is size.